

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/005238

International filing date: 23 March 2005 (23.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-087023  
Filing date: 24 March 2004 (24.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 May 2005 (12.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 2 4 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 8 7 0 2 3

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号

The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

J P 2 0 0 4 - 0 8 7 0 2 3

出 願 人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

2 0 0 5 年 4 月 2 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【提出日】 平成16年 3月24日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 9/107  
【発明者】  
    【住所又は居所】 兵庫県神戸市北区鈴蘭台西町4丁目12-17  
    【氏名】 吉成 友宏  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000002934  
    【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号  
    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100081422  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 田中 光雄  
    【電話番号】 06-6949-1261  
    【ファクシミリ番号】 06-6949-0361  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100106518  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 松谷 道子  
    【電話番号】 06-6949-1261  
    【ファクシミリ番号】 06-6949-0361  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100116311  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 元山 忠行  
    【電話番号】 06-6949-1261  
    【ファクシミリ番号】 06-6949-0361  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100122301  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 富田 憲史  
    【電話番号】 06-6949-1261  
    【ファクシミリ番号】 06-6949-0361  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100127638  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 志賀 美苗  
    【電話番号】 06-6949-1261  
    【ファクシミリ番号】 06-6949-0361  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 204804  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 !  
    【物件名】 明細書 !  
    【物件名】 図面 !

分子量が異なる 2 以上の界面活性剤を含有する半固形または液状の経口用医薬組成物。

【請求項 2】

分子量が異なる 2 以上の界面活性剤が、同族列の界面活性剤である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

分子量が異なる 2 以上の界面活性剤の HLB がそれぞれ 12 以上である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 4】

界面活性剤の含有率が 10 wt % 以上である請求項 1 記載の組成物。

【請求項 5】

同族列の界面活性剤が、ポリオキシエチレン鎖を親水基に有する脂肪酸グリセリドである請求項 3 記載の組成物。

【請求項 6】

長鎖ポリオキシエチレンを親水基に有する長鎖脂肪酸グリセリドと、短鎖ポリオキシエチレンを親水基に有する中鎖脂肪酸グリセリドとを含有する請求項 5 記載の組成物。

【請求項 7】

エチレンオキサイド単位の繰り返し数が 20～500 であるポリオキシエチレン鎖を親水基に有する C<sub>14</sub>～C<sub>20</sub> 脂肪酸グリセリドと、エチレンオキサイド単位の繰り返し数が 2～20 であるポリオキシエチレン鎖を親水基に有する C<sub>4</sub>～C<sub>14</sub> 脂肪酸グリセリドとを含有する請求項 6 記載の組成物。

【請求項 8】

ポリオキシエチレンー硬化ひまし油と、ポリエチレングリコールーカプリル酸／カプリン酸グリセリドとを含有する請求項 7 の組成物。

【請求項 9】

ポリオキシエチレン（40）ー硬化ひまし油と、ポリエチレングリコール（8）ーカプリル酸／カプリン酸グリセリドとを含有する請求項 8 の組成物。

【請求項 10】

長鎖ポリオキシエチレンを親水基に有する長鎖脂肪酸グリセリドと短鎖ポリオキシエチレンを親水基に有する中鎖脂肪酸グリセリドとの配合比が 1：10～10：1 である請求項 6 記載の組成物。

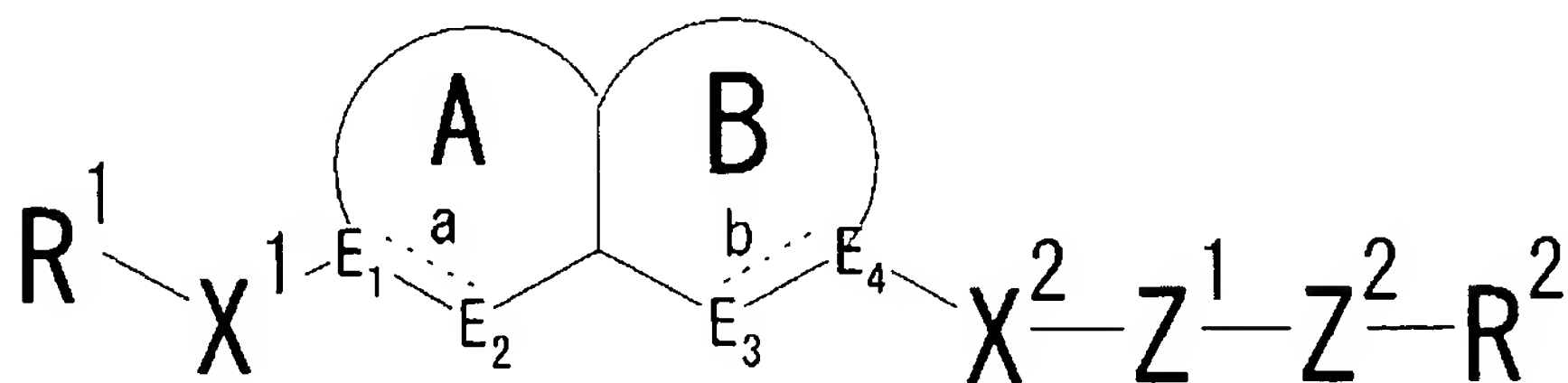
【請求項 11】

水難溶性または水不溶性の薬効成分を含有する請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

水難溶性または水不溶性の薬効成分が、式（I）：

【化 1】



【式中、R<sup>1</sup> は置換されていてもよい 5～6 員環を示し、  
X<sup>1</sup> は結合手または直鎖部分を構成する原子数が 1 ないし 4 個である 2 価の基を示し、  
環 A は置換されていてもよい 5 ないし 6 員環を示し、環 B は置換されていてもよい 8～10 員環を示し、  
E<sub>1</sub> および E<sub>4</sub> はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、

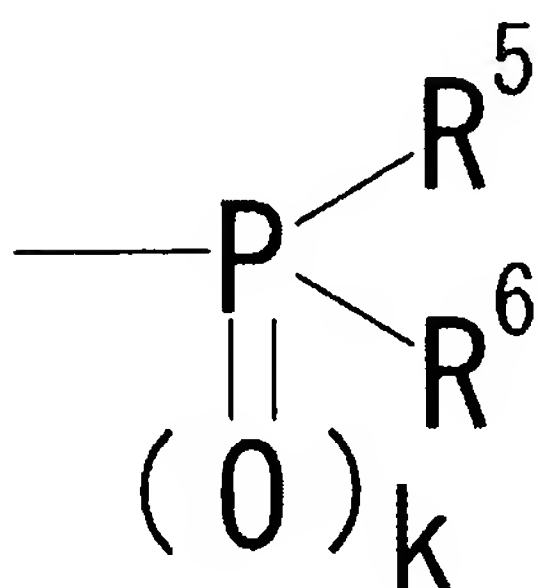
Best Available Copy  
X<sup>2</sup>は直鎖部分を構成する原子数が1より大し4個である2価の基を示し、

Z<sup>1</sup>は結合手または2価の環状基を示し、

Z<sup>2</sup>は結合手または2価の基を示し、

R<sup>2</sup>は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)式

【化2】



(式中、kは0または1を示し、kが0の時、燐原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は互いに結合して隣接する燐原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基、(4)置換されていてもよいアミジノ基または(5)置換されていてもよいグアニジノ基を示す。]で表される化合物またはその塩である請求項1記載の組成物。

【請求項13】

消化管内で、マイクロエマルジョンを形成し、またはマイクロエマルジョンが維持される請求項1記載の医薬組成物。

【請求項14】

請求項1記載の組成物を封入してなる製剤。

【請求項15】

カプセル剤である請求項14記載の製剤。

## 【0001】

本発明は、安定なエマルションを形成、または維持する経口用半固形または液状の医薬組成物およびそれを封入した製剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

Sell Micro-Emulsifying Drug Delivery systems (SMEDDS™) は、フランスのガテホッセ社が開発したドラッグデリバリーシステムである。このシステムは界面活性剤、コサーファクタント、脂質相の3つの成分から構成される。本システムは、これら3成分からなる相溶混合体であり、そこに第4の成分として水が加わった時、自発的にマイクロエマルションが形成することを特徴とする。本技術の適用例として、ノバルティス社から上市されている免疫抑制剤のシクロスポリン製剤であるNeoral™が有名である。

一方、消化液は単純な水とは異なり、様々なイオン種を含む。また、消化管部位によって異なるpH値を示す。そのため、単純な水ではマイクロエマルションを形成する場合であっても、消化管内ではマイクロエマルションとならないケースが少なからず存在する。ゆえに、エマルションの安定性に悪影響を及ぼす因子が多い消化管内においても、再現良くマイクロエマルションが形成、もしくは維持するシステムが要望されていた。

【特許文献1】 欧州特許第0670715号明細書

【特許文献2】 特開平8-277215号公報

【特許文献3】 米国特許第6054136号明細書

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0003】

本発明は、消化管内で薬効成分、特に水難溶性薬効成分を含む安定なマイクロエマルションを形成する、生物学的利用率の高い医薬組成物およびその製造法を提供することを目的とする。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0004】

本発明は、

- 〔1〕 分子量が異なる2以上の界面活性剤を含有する半固形または液状の経口用医薬組成物、
- 〔2〕 分子量が異なる2以上の界面活性剤が、同族列の界面活性剤である上記〔1〕記載の組成物、
- 〔3〕 分子量が異なる2以上の界面活性剤のHLBがそれぞれ12以上である上記〔1〕記載の組成物、
- 〔4〕 界面活性剤の含有率が10wt%以上である上記〔1〕記載の組成物、
- 〔5〕 同族列の界面活性剤が、ポリオキシエチレン鎖を親水基に有する脂肪酸グリセリドである上記〔3〕記載の組成物、
- 〔6〕 長鎖ポリオキシエチレンを親水基に有する長鎖脂肪酸グリセリドと、短鎖ポリオキシエチレンを親水基に有する中鎖脂肪酸グリセリドとを含有する上記〔5〕記載の組成物、
- 〔7〕 エチレンオキサイド単位の繰り返し数が20～500であるポリオキシエチレン鎖を親水基に有するC<sub>14</sub>～20脂肪酸グリセリドと、エチレンオキサイド単位の繰り返し数が2～20であるポリオキシエチレン鎖を親水基に有するC<sub>4</sub>～14脂肪酸グリセリドとを含有する上記〔6〕記載の組成物、
- 〔8〕 ポリオキシエチレンー硬化ひまし油と、ポリエチレングリコールーカプリル酸／カプリン酸グリセリドとを含有する上記〔7〕の組成物、

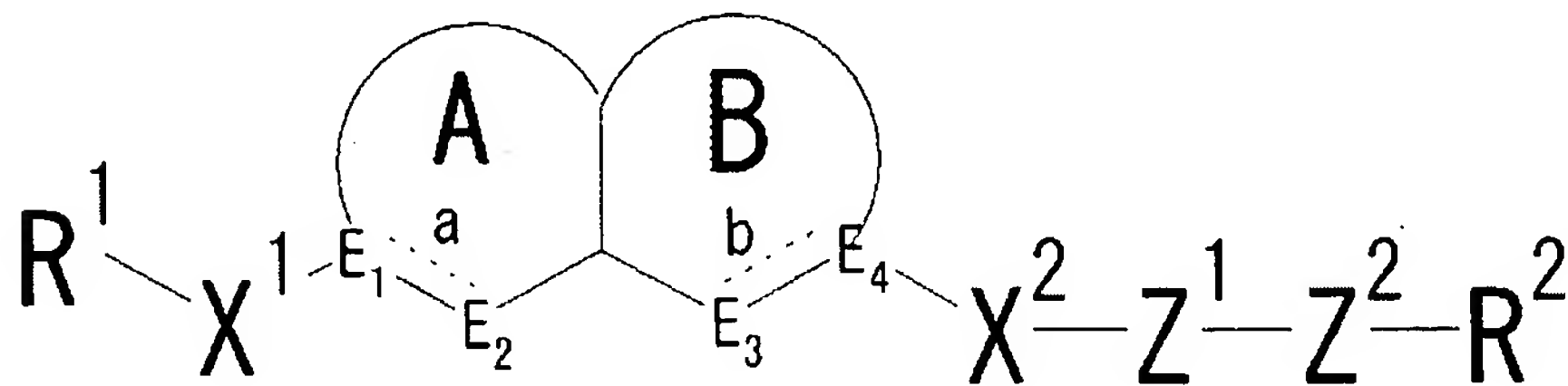


Best Available Copy  
 キシエチレンを親水基に有する中鎖脂肪酸グリセリドとの配合比が1：10～10：1である上記【6】記載の組成物、

【11】 水難溶性または水不溶性の薬効成分を含有する上記【1】記載の医薬組成物、

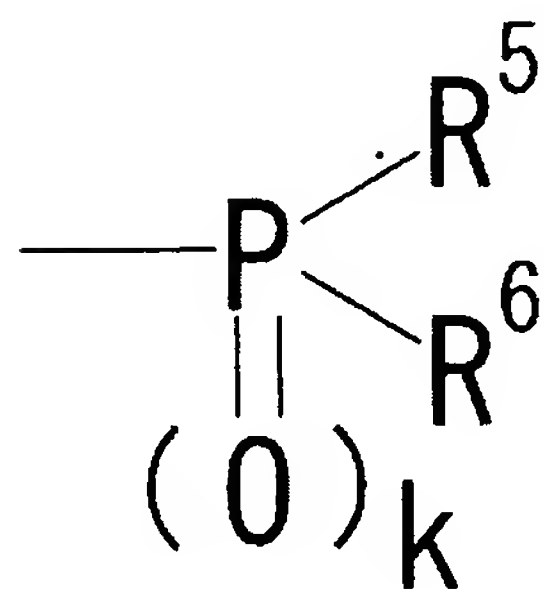
【12】 水難溶性または水不溶性の薬効成分が、式（I）：

【化1】



【式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい5～6員環を示し、  
 X<sup>1</sup>は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、  
 環Aは置換されていてもよい5ないし6員環を示し、環Bは置換されていてもよい8～10員環を示し、  
 E<sub>1</sub>およびE<sub>4</sub>はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、  
 E<sub>2</sub>およびE<sub>3</sub>はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、  
 aおよびbはそれぞれ単結合または二重結合であることを示し、  
 X<sup>2</sup>は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、  
 Z<sup>1</sup>は結合手または2価の環状基を示し、  
 Z<sup>2</sup>は結合手または2価の基を示し、  
 R<sup>2</sup>は（1）置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、（2）置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、（3）式

【化2】



（式中、kは0または1を示し、kが0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい）で表される基、（4）置換されていてもよいアミジノ基または（5）置換されていてもよいグアニジノ基を示す。】で表される化合物またはその塩である上記【11】記載の組成物、

【13】 消化管内で、マイクロエマルジョンを形成し、またはマイクロエマルジョンが維持される上記【1】記載の医薬組成物、

【14】 上記【1】記載の組成物を封入してなる製剤、および

【15】 カプセル剤である上記【14】記載の製剤を提供する。

【発明の効果】

し、本発明の医薬組成物を経口投与すると、消化管内において薬効成分を含む微細な粒子が分散した安定なマイクロエマルジョンが形成され、もしくはマイクロエマルジョンが維持されるので、薬効成分、特に水難溶性薬効成分の消化管からの吸収性が大きく改善され、その生物学的利用率が高くなる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

本発明の経口用医薬組成物は、半固形または液状の組成物であって、分子量が異なる2以上の界面活性剤を含有し、消化管内では薬効成分をマイクロエマルジョン中に均一に分散させる機能を有するものである。ここで、本明細書において、「マイクロエマルジョン」とは、分散媒中に分散相（薬効成分含有相）が界面活性剤ミセルを介して可溶化した状態にあり、その液滴径が400nm以下のものを指す。マイクロエマルジョンは熱力学的に安定である系であり、熱力学的に不安定な一般的なエマルジョン（マクロエマルジョン）とは本質的に異なる。

本発明の半固形または液状の医薬組成物は、澄明であってもよいし、また透明でなくともよい。

【0007】

本発明において、上記分子量が異なる2以上の界面活性剤は、同族列の界面活性剤であることが好ましい。ここで、「同族列の界面活性剤」における「同族列」とは、例えば、長鎖ポリオキシエチレンを親水基に有する長鎖脂肪酸グリセリドと短鎖ポリオキシエチレンを親水基に有する中鎖脂肪酸グリセリドとの関係のように、対比する界面活性剤がそれぞれ同種類の構成単位より形成されていることをいう。

上記界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤および天然物由来の界面活性剤などが用いられる。上記、非イオン性界面活性剤としては、例えば、グリセリン脂肪酸エステル、脂肪酸エチレンオキサイド付加物、高級アルコールエチレンオキシド付加物、アルキルフェノールエチレンオキサイド付加物、多価アルコール脂肪酸エステルエチレンオキサイド付加物、高級アルキルアミンエチレンオキサイド付加物、脂肪酸アミドエチレンオキサイド付加物、油脂のエチレンオキサイド付加物、ペンタエリスリトールの脂肪酸エステル、多価アルコールのアルキルエーテル、アルカノールアミン類の脂肪酸アミド、などが用いられる。具体的には、ソルビトールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン化グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油（polyethoxylated castor oil）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（polyethoxylated hydrogenated castor oil）、ポリオキシエチレンポリプロピレングリコール共重合体、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルなどが好ましく用いられる。

天然由来の界面活性剤としては、卵黄レシチン（商品名：PL-100H、キュービー（株））や大豆レシチン（商品名：レシノールS-10、日光ケミカルズ（株））などのレシチンリン脂質類などが用いられる。

また、本発明における分子量が異なる2以上の界面活性剤は、それぞれ12以上のHLBを有し、さらには、14以上のHLBを有することが好ましい。

【0008】

本発明における分子量が異なる2以上の界面活性剤としては、共にポリオキシエチレン鎖を親水基に有する脂肪酸グリセリドが好ましく、具体的には長鎖ポリオキシエチレンを親水基に有する長鎖脂肪酸グリセリドと短鎖ポリオキシエチレンを親水基に有する中鎖脂肪酸グリセリドとの組合せが好ましい。より具体的には、長鎖ポリオキシエチレンを親水基に有する長鎖脂肪酸グリセリドは、エチレンオキサイド単位の繰り返し数が20～500であるポリオキシエチレン鎖を親水基に有するC<sub>14</sub>～C<sub>20</sub>脂肪酸グリセリドであり



Best Available Copy  
リエチレングリコール—リン酸グリセリドとの組合わせ、ポリオキシエチレン（４０）—硬化ひまし油とリエチレングリコール（８）—カプリル酸／カプリン酸グリセリドとの組合せなどが挙げられる。

#### 【０００９】

上記分子量が異なる２以上の界面活性剤を含有する半固形または液状の経口用医薬組成物において、界面活性剤の含有量は、医薬組成物全体に対して１０ｗｔ％以上、好ましくは、２０ｗｔ％以上である。

また、分子量が異なる２以上の界面活性剤が、それぞれ長鎖ポリオキシエチレンを親水基に有する長鎖脂肪酸グリセリドと短鎖ポリオキシエチレンを親水基に有する中鎖脂肪酸グリセリドである場合、該医薬組成物中におけるそれぞれの配合比は、１：１０～１０：１の割合であり、好ましくは１：５～５：１である。

#### 【００１０】

本発明の医薬組成物に含有させることができる薬効成分としては、特に限定されないが、本発明は、特に水難溶性または水不溶性の薬効成分に対して、経口投与時の消化管における吸収性を高め、薬効成分の生物学的利用率を改善するのに優れた効果を有する。

上記「水難溶性または水不溶性の薬効成分」における「水難溶性ないし水不溶性」とは、例えば、２５℃で水に対して１０００ｐｐｍ未満、好ましくは１０ｐｐｍ未満の溶解度を示すこと、または２５℃で水に対する溶解度が１０ｍｇ／ｍＬ未満、好ましくは０．１ｍｇ／ｍＬ未満であることを示す。溶解度は常法に従って測定することができる。

#### 【００１１】

上記式（１）中、 $R^1$ で示される「置換されていてもよい５～６員環基」の「５～６員環」としては、ベンゼンなどの６員の芳香族炭化水素、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエンなどの５～６員の脂肪族炭化水素、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた１～２種のヘテロ原子１～４個を含有する５～６員の芳香族複素環、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた１～２種のヘテロ原子１～４個を含有する５～６員の非芳香族複素環などから水素原子１個を除いて形成される基などが挙げられるが、なかでも、「５～６員環」としては、ベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン（好ましくは、６員環）などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。

$R^1$ で示される「置換されていてもよい５～６員環基」の「５～６員環」が有していてもよい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基（硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい芳香族基などが用いられる。

$R^1$ の置換基としてのハロゲンの例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

#### 【００１２】

チル、ネオペンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、デシルなどの  $C_{1-10}$  アルキル、好ましくは低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルが挙げられる。該置換されていてもよいアルキルにおける置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基 (例、カルボキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

$R^1$  の置換基としての置換されていてもよいシクロアルキルにおけるシクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの  $C_{3-7}$  シクロアルキルなどが挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルキルにおける置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、 $C_{1-4}$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、ジ  $C_{1-4}$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基 (例、カルボキシ、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ- $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

### 【0013】

$R^1$  の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基としては、(1) 置換されていてもよいアルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの  $C_{1-10}$  アルキル、好ましくは低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよく、ヘテロ原子を含有していてもよいシクロアルキル (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの  $C_{3-7}$  シクロアルキル；テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルなどの1～2個のヘテロ原子を含有する飽和の5～6員複素環基など (好ましくはテトラヒドロピラニルなど)；などが挙げられる)；

Best Available Copy  
(4) 置換されていてもよいシクロペンテニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

(5) 置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；

(6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル（例えば、炭素数2～4のアルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭素数1～4のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられる）；

(7) 置換されていてもよいアリアル（例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる）などの置換基が挙げられ、

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアラルキル、(6)置換されていてもよいアシル、および(7)置換されていてもよいアリアルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、C<sub>1-4</sub>アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、ジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル、ジC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど；好ましくはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ）、ホルミル、C<sub>2-4</sub>アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環（例、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環など；該複素環が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、C<sub>2-4</sub>アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

#### 【0014】

R<sup>1</sup>の置換基としての置換されていてもよいチオール基における置換基としては、上記した「R<sup>1</sup>の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様なものが挙げられるが、なかでも

(1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1-10</sub>アルキル、好ましくは低級（C<sub>1-6</sub>）アルキルなどが挙げられる）；



(3) 置換されていても ~~Best Available Copy~~ 例えは、フェニル-C<sub>1</sub>-4 アルキル (例、ベンジル、フェネチルなど) などが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいアリール (例えは、フェニル、ナフチルなど) が挙げられる) などが好ましく、

上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアラキル、および (4) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (例、チオール、C<sub>1</sub>-4 アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基 (例、アミノ、モノ C<sub>1</sub>-4 アルキルアミノ、ジ C<sub>1</sub>-4 アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの 5~6 員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基 (例、カルボキシル、C<sub>1</sub>-4 アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ C<sub>1</sub>-4 アルキルカルバモイル、ジ C<sub>1</sub>-4 アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1</sub>-4 アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C<sub>1</sub>-4 アルコキシ-C<sub>1</sub>-4 アルコキシ (例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、C<sub>2</sub>-4 アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1</sub>-4 アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられ、置換基の数としては、1~3 個が好ましい。

#### 【0015】

R<sup>1</sup> の置換基としての置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、上記した「R<sup>1</sup> の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様な置換基を 1~2 個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、なかでも (1) 置換されていてもよいアルキル (例えは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの C<sub>1</sub>-10 アルキル、好ましくは低級 (C<sub>1</sub>-6) アルキルなどが挙げられる) ;

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル (例えは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの C<sub>3</sub>-7 シクロアルキルなどが挙げられる) ;

(3) 置換されていてもよいアルケニル (例えは、アリル (allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数 2~10 のアルケニル、好ましくは低級 (C<sub>2</sub>-6) アルケニルなどが挙げられる) ;

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル (例えは、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数 3~7 のシクロアルケニルなどが挙げられる) ;

(5) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えは、炭素数 2~4 のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数 1~4 のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど) などが挙げられる) ;

(6) 置換されていてもよいアリール (例えは、フェニル、ナフチルなどが挙げられる) などが好ましく、

上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアシル、および (6) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素な

Best Available Copy  
ジン、モルホリン、チオール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C<sub>1</sub>—4アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1</sub>—4アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub>—4アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—4アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—4アルコキシ—C<sub>1</sub>—4アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、C<sub>2</sub>—4アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1</sub>—4アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

また、R<sup>1</sup>の置換基としての置換されていてもよいアミノ基は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基(例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など)を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C<sub>1</sub>—4アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC<sub>1</sub>—4アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub>—4アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C<sub>1</sub>—4アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1</sub>—4アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub>—4アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—4アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—4アルコキシ—C<sub>1</sub>—4アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、C<sub>2</sub>—4アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1</sub>—4アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

#### 【0016】

R<sup>1</sup>の置換基としての置換されていてもよいアシルとしては、

- (1) 水素、
- (2) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1</sub>—10アルキル、好ましくは低級(C<sub>1</sub>—6)アルキルなどが挙げられる)；
- (3) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3</sub>—7シクロアルキルなどが挙げられる)；
- (4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級(C<sub>2</sub>—6)アルケニルなどが挙げられる)；
- (5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；
- (6) 置換されていてもよい5～6員の単環の芳香族基(例えば、フェニル、ピリジルな



ンタンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等)が挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6)置換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C<sub>1</sub>—4アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC<sub>1</sub>—4アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub>—4アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシ、C<sub>1</sub>—4アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1</sub>—4アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub>—4アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—4アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—4アルコキシ—C<sub>1</sub>—4アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、C<sub>2</sub>—4アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1</sub>—4アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

#### 【0017】

R<sup>1</sup>の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシ基としては、(1)水素、

(2)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1</sub>—10アルキル、好ましくは低級(C<sub>1</sub>—6)アルキルなどが挙げられる)；

(3)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3</sub>—7シクロアルキルなどが挙げられる)；

(4)置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級(C<sub>2</sub>—6)アルケニルなどが挙げられる)；

(5)置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(6)置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなど)などがカルボニルオキシ基と結合したもの、好ましくはカルボキシ、低級(C<sub>1</sub>—6)アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルなど)などが挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよいアルケニル、(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C<sub>1</sub>—4アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC<sub>1</sub>—4アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub>—4アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリ

ルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

### 【0018】

$R^1$ の置換基としての置換されていてもよい芳香族基における芳香族基としては、フェニル、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル等の5~6員の同素または複素環芳香族基、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジンなどの縮環複素環芳香族基などが挙げられる。これらの芳香族基の置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

かかる $R^1$ の置換基は、1~4個(好ましくは、1~2個)同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよい。また、 $R^1$ で示される「置換されていてもよい5~6員環」の「5~6員環」が2個以上の置換基を有する場合、これらのうち、2個の置換基が互いに結合して、例えば、低級( $C_{1-6}$ )アルキレン(例、トリメチレン、テトラメチレンなど)、低級( $C_{1-6}$ )アルキレンオキシ(例、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-C(CH_3)(CH_3)-CH_2-CH_2-$ など)、低級( $C_{1-6}$ )アルキレンチオ(例、 $-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-S-C(CH_3)(CH_3)-CH_2-CH_2-$ など)、低級( $C_{1-6}$ )アルキレンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ など)、低級( $C_{1-6}$ )アルキレンジチオ(例、 $-S-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-S-$ など)、オキシ低級( $C_{1-6}$ )アルキレンアミノ(例、 $-O-CH_2-NH-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-NH-$ など)、オキシ低級( $C_{1-6}$ )アルキレンチオ(例、 $-O-CH_2-S-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-S-$ など)、低級( $C_{1-6}$ )アルキレンアミノ(例、 $-NH-CH_2-CH_2-$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)、低級( $C_{1-6}$ )アルキレンジアミノ(例、 $-NH-CH_2-NH-$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-NH-$ など)、チア低級( $C_{1-6}$ )アルキレンアミノ(例、 $-S-CH_2-NH-$ 、 $-S-CH_2-CH_2-NH-$ など)、低級( $C$

さらに、R<sup>1</sup>の置換基を結合して形成する2価の基は、R<sup>1</sup>で示される「置換されているもよい5～6員環」の「5～6員環」が有しているもよい「置換基」と同様な置換基（ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されているもよいアルキル、置換されているもよいシクロアルキル、置換されているもよい水酸基、置換されているもよいチオール基（硫黄原子は酸化されているもよく、置換されているもよいスルフィニル基または置換されているもよいスルホニル基を形成しているもよい）、置換されているもよいアミノ基、置換されているもよいアシル、エステル化またはアミド化されているもよいカルボキシル基、置換されているもよい芳香族基など）を1～3個有しているもよい。

R<sup>1</sup>で示される「置換されているもよい5～6員環基」の「5～6員環」が有しているもよい「置換基」としては、とりわけ、ハロゲン化または低級（C<sub>1</sub>—4）アルコキシ化されているもよい低級（C<sub>1</sub>—4）アルキル（例、メチル、エチル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチルなど）、ハロゲン化または低級（C<sub>1</sub>—4）アルコキシ化されているもよい低級（C<sub>1</sub>—4）アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、*t*-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ブトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、プロポキシエトキシ、ブトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシプロポキシ、プロポキシプロポキシ、ブトキシプロポキシなど）、ハロゲン（例、フッ素、塩素など）、ニトロ、シアノ、1～2個の低級（C<sub>1</sub>—4）アルキル、ホルミルまたは低級（C<sub>2</sub>—4）アルカノイルで置換されているもよいアミノ（例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノなど）、5～6員の環状アミノ基（例、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-イミダゾリル、4-テトラヒドロピラニルなど）などが挙げられる。

#### 【0019】

X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>で示される「直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基」としては、例えば、—(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>— [a'は1～4の整数（好ましくは1～2の整数）を示す]、—(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>—X<sup>3</sup>— [b'は0～3の整数（好ましくは0～1の整数）を示し、X<sup>3</sup>は置換されているもよいイミノ基（例、低級（C<sub>1</sub>—6）アルキル、低級（C<sub>3</sub>—7）シクロアルキル、ホルミル、低級（C<sub>2</sub>—7）アルカノイル、低級（C<sub>1</sub>—6）アルコキシ—カルボニルなどで置換されているもよいイミノ基など）、カルボニル基、酸素原子または酸化されているもよい硫黄原子（例、—S(O)<sub>m</sub>—（mは0～2の整数を示す）など）を示す]、—CH=CH—、—C≡C—、—CO—NH—、—SO<sub>2</sub>—NH—などが挙げられる。これらの基が環Aまたは環Bと結合するのは、左右何れの結合手であってもよいが、X<sup>1</sup>の場合、右側の結合手を介して環Aと結合するのが好ましく、X<sup>2</sup>の場合、左側の結合手を介して環Bと結合するのが好ましい。

X<sup>1</sup>としては、結合手、—(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>—O— [b'は0、1または2の整数（好ましくは0～1の整数）を示す]、—C≡C—などが好ましく、結合手がさらに好ましい。

X<sup>2</sup>としては、—(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>— [a'は1～2の整数を示す]、—(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>—X<sup>3</sup>— [b'は0～1の整数を示し、X<sup>3</sup>は置換されているもよいイミノ基、カルボニル基、酸素原子または酸化されているもよい硫黄原子を示す]、—CH=CH—、—CO—NH—、—SO<sub>2</sub>—NH—などが好ましく、—CO—NH—がさらに好ましい。

X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>で示される2価の基は、任意の位置（好ましくは炭素原子上）に置換基を有しているもよく、かかる置換基としては、直鎖部分を構成する2価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよいが、例えば、低級（C<sub>1</sub>—6）アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど）、低級（C<sub>3</sub>—7）シクロア



Best Available Copy  
よいカルボキシル基、水酸基、オキソなどが挙げられ、好ましくは、炭素数1～6の低級アルキル（好ましくは、C<sub>1</sub>—3アルキル）、水酸基、オキソなどが挙げられる。

該エステル化されていてもよいホスホノ基としては、 $-P(O)(OR^7)(OR^8)$  [式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はそれぞれ水素、炭素数1～6のアルキル基または炭素数3～7のシクロアルキル基を示し、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は互いに結合して5～7員環を形成していてもよい]で表されるものが挙げられる。

上記式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>で表される炭素数1～6のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、炭素数3～7のシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、好ましくは、鎖状の炭素数1～6の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数1～3の低級アルキルが挙げられる。R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>としては、同一であっても異なっているもよいが、同一であることが好ましい。また、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は互いに結合して5～7員環を形成する場合、R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>とが互いに結合して、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ で表される直鎖状のC<sub>2</sub>—4アルキレン側鎖を形成する。該側鎖は置換基を有していてもよく、例えばかかる置換基としては、水酸基、ハロゲンなどが挙げられる。

#### 【0020】

該エステル化されていてもよいカルボキシル基のエステル化されたカルボキシル基としては、カルボキシル基と炭素数1～6のアルキル基または炭素数3～7のシクロアルキル基とが結合したもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

#### 【0021】

上記式【1】中、Aで示される「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」としては、C<sub>5</sub>—6シクロアルカン（例、シクロペンタン、シクロヘキサン等）、C<sub>5</sub>—6シクロアルケン（例、1-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロペンテン、2-シクロヘキセン、3-シクロヘキセン等）、C<sub>5</sub>—6シクロアルカジエン（例、2,4-シクロペンタジエン、2,4-シクロヘキサジエン、2,5-シクロヘキサジエン等）などの5～6員の飽和または不飽和の脂環式炭化水素；ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素；酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5～6員の芳香族複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環（脂肪族複素環）等；などが挙げられる。

ここで「芳香族複素環」としては、5～6員の芳香族単環式複素環（例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等）などが挙げられ、「非芳香族複素環」としては、例えばピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピラン、オキセピン、チエピン、アゼピン等の5～6員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環（脂肪族複素環）など、あるいは上記した芳香族単環式複素環の一部または全部の二重結合が飽和した5～6員の非芳香族複素環などが挙げられる。

Aで示される「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」としては、5～6

い「置換基」としては、Best Available Copy 置換されていてもよい5～6員環基」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものが挙げられる。また、かかるAの置換基は、1～4個（好ましくは、1～2個）同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよく、E<sub>1</sub>およびE<sub>2</sub>で示される位置あるいはその他の位置の何れであっても、置換可能な位置であればいずれの位置に置換基を有していてもよい。

上記R<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」の低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどのC<sub>1</sub>～6アルキルなどが挙げられる。

上記R<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい低級アルコキシ基」の低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどのC<sub>1</sub>～6アルコキシが挙げられる。

該「置換されていてもよい低級アルキル基」および「置換されていてもよい低級アルコキシ基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、アミノ、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルカノイルなどが挙げられる。

該モノ（低級アルキル）アミノおよびジ（低級アルキル）アミノが有する低級アルキルとしては、例えば、上記のR<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」の低級アルキル基と同様のものがあげられる。

該低級アルカノイルとしては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、などC<sub>2</sub>～6アルカノイルが挙げられる。

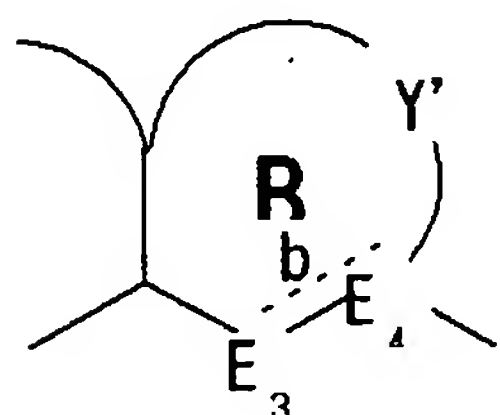
上記R<sup>3</sup>で示される「ハロゲン原子」のとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

なかでも、R<sup>3</sup>としては、置換されていてもよい低級C<sub>1</sub>～6アルキル基、ハロゲン原子が好ましく、とりわけ置換されていてもよいメチル基、ハロゲン原子が好ましい。

#### 【0022】

上記式【1】中、Bで示される「置換されていてもよい8～10員環」の「8～10員環」としては、例えば、式：

#### 【化3】



（式中、Y'は2価の基を示し、他の記号は上記と同意義である）で表される、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよい8～10員環などが挙げられる。

#### 【0023】

上記式中、Y'で示される2価の基は、環Bが置換されていてもよい8～10員環を形成する2価の基を示し、例えば、

(1) -Alk<sub>a1</sub>-O-Alk<sub>a2</sub>-（Alk<sub>a1</sub>およびAlk<sub>a2</sub>はそれぞれ結合手または炭素数1～5の2価の直鎖状炭化水素基を示す。ただし、Alk<sub>a1</sub>およびAlk<sub>a2</sub>の炭素数の和は5以下である）、

(2) -Alk<sub>b1</sub>-S(O)<sub>m</sub>-Alk<sub>b2</sub>-（mは0～2の整数を示し、Alk<sub>b1</sub>およびAlk<sub>b2</sub>はそれぞれ結合手または炭素数1～5の2価の直鎖状炭化水素基を示す。ただし、Alk<sub>b1</sub>およびAlk<sub>b2</sub>の炭素数の和は5以下である）、

(3) -Alk<sub>d1</sub>-（Alk<sub>d1</sub>は炭素数4～6の2価の直鎖状炭化水素基を示す、



Best Available Copy  
は5以下である)、 $-\text{Alk}_{e6}-$ 、 $-\text{Alk}_{e7}-$ 、 $-\text{Alk}_{e7}-\text{CH}=\text{N}-\text{Alk}_{e6}-$ 、 $-\text{Alk}_{e6}-\text{N}=\text{N}-\text{Alk}_{e7}-$  ( $\text{Alk}_{e6}$  および  $\text{Alk}_{e7}$  はそれぞれ結合手または炭素数1~4の2価の直鎖状炭化水素基を示す。ただし、 $\text{Alk}_{e6}$  および  $\text{Alk}_{e7}$  の炭素数の和は4以下である) などが挙げられる。

これらの2価の直鎖状炭化水素基としては、例えば、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_4-$  等が挙げられる。

Y' として具体的には、例えば、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-(\text{CH}_2)_3-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-\text{S}(\text{O})_m-(\text{CH}_2)_4-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-\text{S}(\text{O})_m-(\text{CH}_2)_5-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_m-(\text{CH}_2)_2-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-\text{S}(\text{O})_m-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=\text{CH}-$  (それぞれ、環Aを起点とした結合を示す) などの2価の基が挙げられる。環Bとしては8員環が好ましい。

また、該2価の基は、置換基を有していてもよく、該置換基としては、 $\text{R}^1$  で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものおよびオキソなどが挙げられるが、なかでも、低級 ( $\text{C}_{1-3}$ ) アルキル (例、メチル、エチル、プロピルなど)、フェニル、オキソ、水酸基などが好ましい。かかる2価の基の置換基は、1~6個 (好ましくは、1~2個) 同一または異なって置換していてもよい。置換位置は、該2価の基に結合可能であればいずれでもよい。

#### 【0024】

Bで示される「置換されていてもよい8~10員環」の「8~10員環」が有していてもよい「置換基」としては、 $\text{R}^1$  で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものおよびオキソなどが挙げられる。

Yで示される2価の基としては、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-(\text{CH}_2)_3-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-\text{S}(\text{O})_m-(\text{CH}_2)_4-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-\text{S}(\text{O})_m-(\text{CH}_2)_5-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、ならびに $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-$  および  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-$  等の主鎖中に式  $-\text{N}(\text{R}^0)-$  (式中、 $\text{R}^0$  は水素原子または置換基を示す。) で表される2価の基を有する基が好ましい。とりわけ、主鎖中に式  $-\text{N}(\text{R}^0)-$  (式中、 $\text{R}^0$  は水素原子または置換基を示す。) で表される2価の基を有する基が好ましい。

$\text{R}^0$  としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基 (硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいアシル基などが好ましく、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基などがさらに好ましい。

てもよいC<sub>2</sub>—6アルケニル置換されていてもよいアシル基としては、ハロゲン化または水酸化されていてもよいC<sub>1</sub>—4アルキルスルホニル、ホルミル、ハロゲン化または水酸化されていてもよいC<sub>2</sub>—5アルカノイルなどがより好ましく、R<sup>0</sup>としては、ハロゲン化または水酸化されていてもよいC<sub>1</sub>—4アルキル、ホルミル、ハロゲン化または水酸化されていてもよいC<sub>2</sub>—5アルカノイルなどがさらに好ましく、とりわけ、プロピル、イソブチル、イソブテニルまたは3-ヒドロキシ-2-メチルプロピルが好ましい。R<sup>0</sup>の他の好ましい態様としては、式—(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>—R<sup>x</sup>（式中、sは0または1を示し、R<sup>x</sup>は置換されていてもよい5～6員の単環の芳香族基（例えば、環Aの項において例示された「5～6員の単環の芳香族基」と同様なものなど；好ましくはハロゲン、ハロゲン化または水酸化されていてもよいC<sub>1</sub>—4アルキル、ハロゲン化または水酸化されていてもよいC<sub>1</sub>—4アルコキシなどでそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ピリジル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、テトラゾリルなど）を示す。）で表される基などが挙げられる。

該「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、

(1) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1</sub>—10アルキル、好ましくは低級（C<sub>1</sub>—6）アルキル、さらに好ましくは低級（C<sub>1</sub>—4）アルキルなどが挙げられる）；

(2) シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3</sub>—7シクロアルキルなどが挙げられる）；

(3) アルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級（C<sub>2</sub>—6）アルケニルなどが挙げられる）；

(4) シクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

(5) アルキニル（例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2～10のアルキニル、好ましくは低級（C<sub>2</sub>—6）アルキニルなどが挙げられる）；

(6) アラルキル（例えば、フェニル—C<sub>1</sub>—4アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；

(7) アリール（例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる）；

(8) シクロアルキル—アルキル（例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチルなどのC<sub>3</sub>—7シクロアルキル—C<sub>1</sub>—4アルキルなどが挙げられる）；

などが挙げられ、上記した(1)アルキル、(2)シクロアルキル、(3)アルケニル、(4)シクロアルケニル、(5)アルキニル、(6)アラルキル、(7)アリールおよび(8)シクロアルキル—アルキルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、C<sub>1</sub>—4アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノC<sub>1</sub>—4アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub>—4アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基（例、カルボキシル、C<sub>1</sub>—4アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1</sub>—4アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub>—4アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—4アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロ

Best Available Copy  
よいスルホンアミド（例、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノC<sub>1</sub>—4アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub>—4アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）が—SO<sub>2</sub>—に結合して形成される基など）、ホルミル、C<sub>2</sub>—4アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、C<sub>1</sub>—4アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、置換されていてもよい複素環基などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

該「置換されていてもよい複素環基」およびR<sup>0</sup>で示される置換されていてもよい複素環基における「複素環基」としては、芳香族複素環または非芳香族複素環から1個の水素原子を取り除いて形成される基などが挙げられる。該芳香族複素環としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環などが挙げられ、該非芳香族複素環としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の非芳香族複素環および上記芳香族複素環の一部または全部の結合が飽和の結合である非芳香族複素環など（好ましくは、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、テトラゾールなどの芳香族複素環）が挙げられる。

R<sup>0</sup>で示される「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「置換されていてもよいアシル基」としては、R<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい5～6員環基」の「5～6員環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」が挙げられ、「置換されていてもよいアシル基」と同様のものが挙げられる。「アミド化されていてもよいカルボキシル基」としては該「置換されていてもよいアミノ基」などがカルボニル基と結合したもの、好ましくはカルバモイル、モノC<sub>1</sub>—6アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub>—6アルキルカルバモイルなどが挙げられる。

Y<sup>a</sup>で示される、置換基としてホルミル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキル、置換されていてもよいC<sub>2</sub>—6アルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアリールメチルまたは置換されていてもよい複素環メチルを有していてもよいイミノ基はYで示される（R<sup>0</sup>）—で説明したもののからこれらの定義に入るものを意味する。これらの中でもR<sup>0</sup>が1) C<sub>1</sub>—6アルキル、2) C<sub>2</sub>—6アルケニル、3) C<sub>6</sub>—10アリール、4) C<sub>6</sub>—10アリール—メチル、5) 複素環基および6) 複素環メチル（上記1)、2) はハロゲンまたは水酸基で置換されていてもよく、上記3)、4)、5) および6) はハロゲン、ハロゲンまたは水酸基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキル、またはハロゲンまたは水酸基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルコキシで置換されていてもよい）であるものが好ましい。

また、かかるBの置換基は、1～7個（好ましくは、1～2個）同一または異なって環のいずれの位置（E<sub>3</sub>およびE<sub>4</sub>を含む）に置換していてもよいが、E<sub>3</sub>の位置は無置換であることが好ましい。

上記式[1]中、E<sub>3</sub>およびE<sub>4</sub>がそれぞれ置換されていてもよい炭素原子（好ましくは無置換の炭素原子）であり、bが二重結合である化合物が好ましい。



Best Available Copy  
ドール、ペンゾチオフエゾール、ペンズチアゾール、インダゾール、ペンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジン等の縮環芳香族複素環から水素原子2個を除いて形成される基などが挙げられ、なかでも、ベンゼン、フラン、チオフエン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ペンズイミダゾール、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピランなどから水素原子2個を除いて形成される2価の環状基が好ましく、とりわけベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ペンズイミダゾール、シクロヘキサン、ピペリジン（好ましくはベンゼン）から水素原子2個を除いて形成される2価の環状基が好ましく用いられる。

$Z^1$ で示される「2価の環状基」は、 $R^1$ で示される「置換されていてもよい5～6員環基」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」と同様な置換基を有していてもよく、なかでも、置換基としてハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素など）、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基（例、メチル、エチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチルなど）およびハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）などが好ましいが、 $X^2$ および $Z^2$ 以外の置換基を有していないことが好ましく、また、 $Z^1$ が6員の2価の環状基（好ましくはフェニレン）であるとき、 $Z^2$ の置換位置は $X^2$ のパラ位であることが好ましい。また $Z^1$ としては置換基としては1) ハロゲン原子、2) ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル基または3) ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ基を有していてもよいフェニレンが好ましく、特に置換基としてメチル基またはトリフルオロメチル基を有していてもよいフェニレンが好ましい。

#### 【0026】

上記式【I】中、 $Z^2$ で示される2価の基は、例えば、  
式— $Z^2a-W^1-Z^2b$ —（ $Z^2a$ および $Z^2b$ はそれぞれO、S(O) $m$ （ $m$ は0、1または2を示す）、置換されていてもよいイミノ基（—N( $R^a$ )—）または結合手を示し、 $W^1$ は置換されていてもよいアルキレン基、置換されていてもよいアルケニレン基または結合手を示す。）で示され、 $Z^2$ の結合位置は、 $Z^1$ が例えばベンゼン環の場合、任意の位置でよいが、パラ位であることが好ましい。

$Z^2a$ および $Z^2b$ で示される置換されていてもよいイミノ基の置換基（ $R^a$ ）としては、水素原子、置換されていてもよい低級（ $C_{1-6}$ ）アルキル〔例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヒドロキシ $C_{1-6}$ アルキル（例、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチルなど）、ハロゲン化 $C_{1-6}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、トリフルオロエチルなど）、シアノ化 $C_{1-6}$ アルキル（例、シアノエチル、シアノプロピルなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ $C_{1-6}$ アルキルなど〕、ホルミル、低級（ $C_{2-5}$ ）アルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど）、低級（ $C_{1-5}$ ）アルキルスルホニル（メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）などが挙げられる。

$W^1$ で示される「置換されていてもよいアルキレン基」のアルキレン基としては、例えば—(CH<sub>2</sub>) $k_1$ —（ $k_1$ は1～4の整数）で表されるアルキレン鎖などが挙げられる。  
 $W^1$ で示される「置換されていてもよいアルケニレン基」のアルケニレン基としては、例えば—(CH<sub>2</sub>) $k_2$ —(CH=CH)—(CH<sub>2</sub>) $k_3$ —（ $k_2$ および $k_3$ は同一または異なって0、1または2を示す。ただし、 $k_2$ と $k_3$ との和は2以下である）で表されるアルケニレン鎖などが挙げられる。

該 $W^1$ で示されるアルキレン基、アルケニレン基は任意の位置（好ましくは炭素原子上）に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、直鎖部分を構成するアルキレン鎖

Best Available Copy  
)、低級(C<sub>3</sub>—7)シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、ホルミル、低級(C<sub>2</sub>—7)アルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、エステル化されていてもよいホスホノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、水酸基、オキソ、ヒドロキシイミノ基、置換されていてもよい低級(C<sub>1</sub>—6)アルコキシイミノ基などが挙げられ、好ましくは、炭素数1~6の低級アルキル(好ましくは、C<sub>1</sub>—3アルキル)、水酸基、オキソ、ヒドロキシイミノ基、(水酸基、シアノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C<sub>1</sub>—4アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1</sub>—4アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub>—4アルキルカルバモイルなど)等の極性基で置換されていてもよい)低級(C<sub>1</sub>—6)アルコキシイミノ基などが挙げられる。

#### 【0027】

該エステル化されていてもよいホスホノ基としては、P(O)(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>)【式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ水素、炭素数1~6のアルキル基または炭素数3~7のシクロアルキル基を示し、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は互いに結合して5~7員環を形成していてもよい】で表されるものが挙げられる。

上記式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>で表される炭素数1~6のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、炭素数3~7のシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、好ましくは、鎖状の炭素数1~6の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数1~3の低級アルキルが挙げられる。R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>としては、同一であっても異なってもよいが、同一であることが好ましい。また、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は互いに結合して5~7員環を形成する場合、R<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>とが互いに結合して、—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>—で表される直鎖状のC<sub>2</sub>—4アルキレン側鎖を形成する。該側鎖は置換基を有していてもよく、例えばかかる置換基としては、水酸基、ハロゲンなどが挙げられる。

該エステル化されていてもよいカルボキシル基のエステル体としては、カルボキシル基と炭素数1~6のアルキル基または炭素数3~7のシクロアルキル基とが結合したもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

該アミド化されていてもよいカルボキシル基のアミド体としては、カルボキシル基と炭素数1~6のアルキルアミノ基、炭素数3~7のシクロアルキルアミノ基または5~8員環状アミン(例、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンなど)とが結合したもの、例えばカルバモイル、モノC<sub>1</sub>—6アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub>—6アルキルカルバモイル、シクロペンチルアミノカルボニル、シクロヘキシルアミノカルボニル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル等が挙げられる。

Z<sup>2</sup>としては、Z<sup>2a</sup>およびZ<sup>2b</sup>のいずれか一方がO、S(O)<sub>m</sub>(mは0、1または2)または—N(R<sup>a</sup>)—(R<sup>a</sup>は水素原子または置換されていてもよい低級C<sub>1</sub>—4アルキル基を示す)で他方が結合手であり、Wが—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—(pは1ないし3の整数を示す)またはZ<sup>2</sup>が—CH(OH)—である2価の基が好ましく、Z<sup>2a</sup>およびZ<sup>2b</sup>のいずれか一方がO、S(O)<sub>m</sub>(mは0、1または2)で他方が結合手であり、Wが—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—(pは1ないし3の整数を示す)またはZ<sup>2</sup>が—CH(OH)—である2価



CH<sub>2</sub>ーが好ましい。 Best Available Copy

Z<sup>2a</sup>は、結合手、S、SOまたはSO<sub>2</sub>を示すが、中でもSOが好ましく、この場合、SOの立体配置が(S)のものが好ましい。

#### 【0028】

上記式【1】中、R<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」としては、1～2個の置換基を有していてもよいアミノ基、3個の置換基を有し、窒素原子が4級アンモニウム化されているアミノ基などが挙げられる。窒素原子上の置換基が2個以上である場合、それらの置換基は同一であっても異なってもよく、窒素原子上の置換基が3個である場合、 $-N^+R^D R^D R^D$ 、 $-N^+R^D R^D R^Q$ および $-N^+R^D R^Q R^R$  (R<sup>D</sup>、R<sup>Q</sup>およびR<sup>R</sup>はそれぞれ異なって、水素または置換基を示す)のいずれのタイプのアミノ基であってもよい。また、窒素原子が4級アンモニウム化されているアミノ基のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン(例、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>など)などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>などが好ましい。

#### 【0029】

該アミノ基の置換基としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1</sub>—10アルキル、好ましくは低級(C<sub>1</sub>—6)アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シアリオクチルなどのC<sub>3</sub>—8シクロアルキルなどが挙げられる)；

(2-1) 該シクロアルキルは、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有し、オキシラン、チオラン、アジリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン 1-オキシド、ピペリジンなど(好ましくは、6員環のテトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジンなど)を形成していてもよく、アミノ基との結合位置は3位または4位(好ましくは、4位)が好ましい；

(2-2) また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン(例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど)、テトラヒドロナフタレン(例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど)など(好ましくは、インダンなど)を形成していてもよく；

(2-3) さらに、該シクロアルキルは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[3.2.2]ノニルなど(好ましくは、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビスクロ[2.2.1]ヘプチルなど)の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい；

#### 【0030】

(3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級(C<sub>2</sub>—6)アルケニルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シ

ンジル、フェネチルなど)などが挙げられる)；

(6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル (例えば、炭素数 2～4 のアルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数 1～4 のアルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、炭素数 1～4 のアルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、炭素数 7～10 のアラルキルオキシカルボニル (例、ベンジルオキシカルボニルなど) などが挙げられるBest Available Copy

(7) 置換されていてもよいアリール (例えば、フェニル、ナフチルなど)；

(8) 置換されていてもよい複素環基 (例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1～2 種のヘテロ原子 1～4 個を含有する 5～6 員の芳香族複素環またはベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジンなどの縮環複素環芳香族基から水素原子 1 個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた 1～2 種のヘテロ原子 1～4 個を含有する 5～6 員の非芳香族複素環から水素原子 1 個を除いて形成される基など；好ましくは、5～6 員の非芳香族複素環から水素原子 1 個を除いて形成される基など；さらに好ましくは、テトラヒドロフラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの 1 個のヘテロ原子を含有する 5～6 員の非芳香族複素環から水素原子 1 個を除いて形成される基など) などの置換基が挙げられる。また、該アミノ基の置換基同士が結合して、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどの 5～7 員の環状アミノを形成していてもよい。

### 【0031】

上記した (1) 置換されていてもよいアルキル、(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアラルキル、(6) 置換されていてもよいアシル、(7) 置換されていてもよいアリール、および (8) 置換されていてもよい複素環基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、水酸基、シアノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基等の極性基で置換されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル (例、ヒドロキシ  $C_{1-4}$  アルキル、シアノ  $C_{1-4}$  アルキル、カルボキシル  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシカルボニル  $C_{1-4}$  アルキル、カルバモイル  $C_{1-4}$  アルキル、モノ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル  $C_{1-4}$  アルキル、ジ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル、ジ  $C_{1-4}$  アルキルカルバモイル  $C_{1-4}$  アルキル、ピロリジノカルボニル  $C_{1-4}$  アルキル、ピペリジノカルボニル  $C_{1-4}$  アルキル、モルホリノカルボニル  $C_{1-4}$  アルキル、チオモルホリノカルボニル  $C_{1-4}$  アルキルなど)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-4}$  アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 $C_{1-4}$  アルキレンジオキシ (例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$  など)、ホルミル、 $C_{2-4}$  アルカノイル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_{1-4}$  アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、フェニル-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基 (

Best Available Copy  
5～6員の環状アミノ基またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、C<sub>1</sub>—4アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1</sub>—4アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub>—4アルキルカルバモイルなど）、低級（C<sub>1</sub>—4）アルコキシカルボニル、低級（C<sub>7</sub>—10）アラルキルオキシカルボニル、オキソ基（好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級（C<sub>1</sub>—4）アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級（C<sub>1</sub>—4）アルコキシ、フェニル—低級（C<sub>1</sub>—4）アルキル、C<sub>3</sub>—7シクロアルキル、シアノ、水酸基など）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

#### 【0032】

上記式〔I〕中、R<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」は、好ましくは

（1）ハロゲン、シアノ、水酸基またはC<sub>3</sub>—7シクロアルキルを1～3個有していてもよい直鎖または分枝状の低級（C<sub>1</sub>—6）アルキル；

（2）ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級（C<sub>1</sub>—4）アルキルまたはフェニル—低級（C<sub>1</sub>—4）アルキルを1～3個有していてもよく、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよく、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋していてもよいC<sub>5</sub>—8シクロアルキル（例、それぞれ置換されていてもよいシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアピラニル、ピペリジニル、インダニル、テトラヒドロナフタレニル、ビシクロ〔2.2.1〕ヘプチルなど）；

（3）ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級（C<sub>1</sub>—4）アルキルまたはハロゲン化されていてもよい低級（C<sub>1</sub>—4）アルコキシを1～3個有していてもよいフェニル—低級（C<sub>1</sub>—4）アルキル；

（4）ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級（C<sub>1</sub>—4）アルキルまたはハロゲン化されていてもよい低級（C<sub>1</sub>—4）アルコキシを1～3個有していてもよいフェニル；および

（5）ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級（C<sub>1</sub>—4）アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級（C<sub>1</sub>—4）アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい低級（C<sub>1</sub>—4）アルコキシ—低級（C<sub>1</sub>—4）アルコキシ、フェニル—低級（C<sub>1</sub>—4）アルキル、シアノまたは水酸基を1～3個有していてもよい5～6員の芳香族複素環基（例、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジンなどから水素原子1個を除いて形成される基）から選ばれる置換基を1～3個有していてもよいアミノ基である。

#### 【0033】

上記式〔I〕中、R<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環」としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環またはベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジンなどの縮環芳香族複素環、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、アザシクロヘプタン、アザシクロオクタン（アゾカン）などの1個の窒素原子の他に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～3個を含有していてもよい5～8

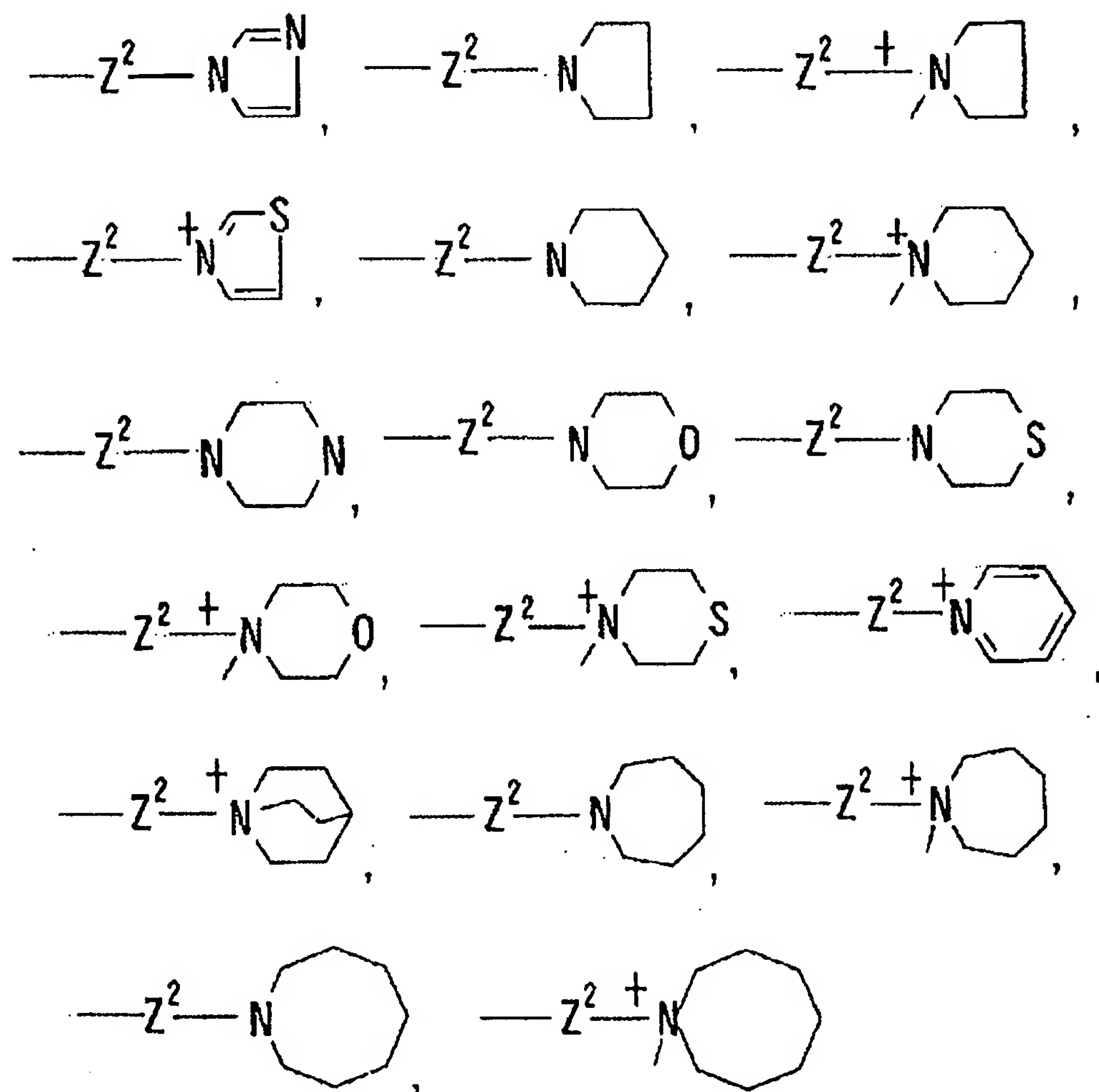
た架橋を有するピペリジンなどの架橋環式含窒素複素環を形成していてもよい。

上記した含窒素複素環の具体例のなかでも、ピリジン、ピリダジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、イミダゾピリジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アザビスクロ〔2. 2. 2〕オクタン（好ましくは、ピリジン、イミダゾール、トリアゾール、イミダゾピリジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン）が好ましい。

該「含窒素複素環」の窒素原子は、4級アンモニウム化されていてもよく、あるいは酸化されていてもよい。該「含窒素複素環」の窒素原子が4級アンモニウム化されている場合、「窒素原子が4級アンモニウム化されている含窒素複素環基」のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン（例、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>など）などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>などが好ましい。

該「含窒素複素環基」は、炭素原子または窒素原子のいずれを介してZ<sup>2</sup>で示される二価の基に結合していてもよく、2-ピリジル、3-ピリジル、2-ピペリジニルなどのように環構成炭素原子上で結合していてもよいが、

【化4】



などのように環構成窒素原子上で結合していてもよい。

【0034】



てもよい低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいモノまたはジフェニル—低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル、置換されていてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシカルボニル、ホルミル、低級（ $C_{2-4}$ ）アルカノイル、低級（ $C_{1-4}$ ）アルキルスルホニル、置換されていてもよい複素環基（例えば、フラン、チオフエン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環またはベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフエン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジンなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する縮環芳香族複素環基から水素原子1個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。また、該「含窒素複素環」の窒素原子は酸化されていてもよい。

該「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル」、「置換されていてもよい低級（ $C_{1-4}$ ）アルコキシ」、「置換されていてもよいフェニル」、「置換されていてもよいモノまたはジフェニル—低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル」、「置換されていてもよい $C_{3-7}$ シクロアルキル」および「置換されていてもよい複素環基」がそれぞれ有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル、水酸基、シアノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基等の極性基で置換されていてもよい低級（ $C_{1-4}$ ）アルキル（例、ヒドロキシ $C_{1-4}$ アルキル、シアノ $C_{1-4}$ アルキル、カルボキシル $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、カルバモイル $C_{1-4}$ アルキル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル $C_{1-4}$ アルキル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル $C_{1-4}$ アルキル、ピロリジノカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、ピペリジノカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、モルホリノカルボニル $C_{1-4}$ アルキル、チオモルホリノカルボニル $C_{1-4}$ アルキルなど）、低級（ $C_{3-10}$ ）シクロアルキル、低級（ $C_{3-10}$ ）シクロアルケニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、 $C_{1-3}$ アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$



Best Available Copy  
ルボキシル、C<sub>1</sub>—4 アルキル、カルバモイル、モノC<sub>1</sub>—4 アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub>—4 アルキルカルバモイルなど)、低級(C<sub>1</sub>—4) アルコキシ—カルボニルなどが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

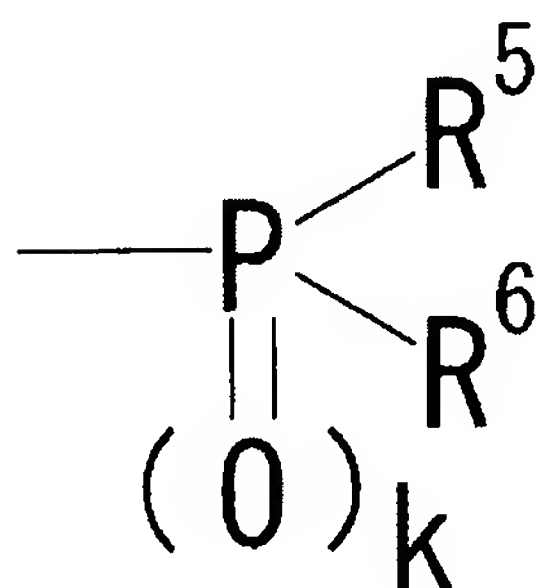
#### 【0035】

上記式【1】中、「置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、(1) ハロゲン、(2) シアノ、(3) 水酸基、(4) カルボキシル基、(5) カルバモイル基、(6) 低級(C<sub>1</sub>—4) アルコキシ—カルボニル、(7) 低級(C<sub>1</sub>—4) アルキルカルバモイルまたは5~6員環状アミノ(ピペリジノ、モルホリノなど)カルボニル、(8) ハロゲン、水酸基、シアノ基、低級(C<sub>1</sub>—4) アルコキシ、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基で置換されていてもよい低級(C<sub>1</sub>—4) アルキル、(9) ハロゲン、水酸基または低級(C<sub>1</sub>—4) アルコキシで置換されていてもよい低級(C<sub>1</sub>—4) アルコキシ、(10) ハロゲン、低級(C<sub>1</sub>—4) アルキル、水酸基、低級(C<sub>1</sub>—4) アルコキシまたはC<sub>1</sub>—3 アルキレンジオキシで置換されていてもよいフェニル、(11) ハロゲン、低級(C<sub>1</sub>—4) アルキル、水酸基、低級(C<sub>1</sub>—4) アルコキシまたはC<sub>1</sub>—3 アルキレンジオキシで置換されていてもよいモノまたはジフェニル—低級(C<sub>1</sub>—4) アルキル、(12) フラン、チオフエン、ピロール、ピリジンなどの5~6員の芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基などが好ましい。

#### 【0036】

上記式【1】中、R<sup>2</sup>で示される「式

【化5】



(式中、kは0または1を示し、kが0の時、燐原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基(好ましくは、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいアミノ基;さらに好ましくは、置換されていてもよい炭化水素基)を示し、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は互いに結合して隣接する燐原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基」において、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1</sub>—10アルキル、好ましくは低級(C<sub>1</sub>—6)アルキルなどが挙げられる);

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3</sub>—7シクロアルキルなどが挙げられる);

(3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級(C<sub>2</sub>—6)アルケニルなどが挙げられる);

Best Available Copy  
(5) 置換されていても例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2~10のアルキニル、好ましくは低級(C<sub>2</sub>-6)アルキニルなどが挙げられる)；

(6) 置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニル-C<sub>1</sub>-4アルキル(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる)；

(7) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)などが挙げられ、上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアルキニル、(6)置換されていてもよいアラルキル、および(7)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C<sub>1</sub>-4アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC<sub>1</sub>-4アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub>-4アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシ、C<sub>1</sub>-4アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1</sub>-4アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub>-4アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、C<sub>2</sub>-4アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1</sub>-4アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

#### 【0037】

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>で示される「置換されていてもよい水酸基」としては、例えば、(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1</sub>-10アルキル、好ましくは低級(C<sub>1</sub>-6)アルキルなどが挙げられる)；

(2)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3</sub>-7シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3)置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級(C<sub>2</sub>-6)アルケニルなどが挙げられる)；

(4)置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5)置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニル-C<sub>1</sub>-4アルキル(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる)；

(6)ホルミルまたは置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数2~4のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1~4のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられる)；

(7)置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)などを有していてもよい水酸基などが挙げられる。

#### 【0038】

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロア

ゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

また、上記式中、 $R^5$ および $R^6$ は互いに結合して隣接する隣原子とともに環状基（好ましくは、5～7員環）を形成していてもよい。かかる環状基は、置換基を有していてもよく、当該置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

上記式【1】中、隣原子がホスホニウム塩を形成する場合のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン（例、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ など）などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ などが好ましい。

### 【0039】

$R^5$ および $R^6$ で示される置換されていてもよいアミノ基としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_{1-10}$ アルキル、好ましくは低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルなどが挙げられる）；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_{3-7}$ シクロアルキルなどが挙げられる）；

(3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級（ $C_{2-6}$ ）アルケニルなどが挙げられる）；



Best Available Copy  
(5) ホルミルまたは置換アシル（例えば、炭素数2～4のアルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭素数1～4のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられる）；  
(6) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる）などを1～2個有していてもよいアミノ基などが挙げられる。

#### 【0040】

上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアシル、および(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_{1-4}$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、ジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル、ジ $C_{1-4}$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-4}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ホルミル、 $C_{2-4}$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_{1-4}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

$R^2$ で示される「置換されていてもよいアミジノ基」および「置換されていてもよいグアニジノ基」における置換基としては、上記した $R^2$ で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」における置換基と同様なものが挙げられる。

$R^2$ としては、(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)置換されていてもよいアミジノ基または(4)置換されていてもよいグアニジノ基であることが好ましく、 $R^2$ としては、置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子がオキシド化されていてもよい含窒素複素環基などがさらに好ましく置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよい含窒素複素環基などが特に好ましい。

#### 【0041】

$R^2$ としては、式 $-NRR''$ または $-N^+RR'R''$ で表される基（式中、 $R$ 、 $R'$ および $R''$ はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基（脂肪族鎖式炭化水素基および脂肪族環式炭化水素基）または置換されていてもよい脂環式（非芳香族）複素環基を示す）、置換されていてもよく、窒素原子がオキシド化されていてもよい含窒素芳香族複素環基がさらに好ましい。

上記式中、 $R$ 、 $R'$ および $R''$ で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換されていてもよい脂環式複素環基」としては、置換基 $R^2$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」が有していてもよい置換基として例示された「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基（例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルなど）」および「置換されていてもよい脂環式複素環



れ置換されていてもよい Best Available Copy ニルなど) が好ましく、置換されていてもよい C<sub>1</sub>—6 アルキル基がさらに好ましく、置換されていてもよいメチル基がとりわけ好ましい。

R<sup>2</sup> としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基 (好ましくは、置換されていてもよい C<sub>3</sub>—8 シクロアルキル基; さらに好ましくは置換されていてもよいシクロヘキシル) または置換されていてもよい脂環式複素環基 (好ましくは、置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基 (好ましくは 6 員環基); さらに好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロチオピラニルまたは置換されていてもよいピペリジル; とりわけ好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル) が好ましい。

また、R<sup>2</sup> で示される「置換されていてもよく、窒素原子がオキシド化されていてもよい含窒素芳香族複素環基」の「含窒素芳香族複素環基」としては、好ましく例示したピリジン、イミダゾール、トリアゾール、イミダゾピリジンの中で、とりわけ、イミダゾール、トリアゾールが好ましい。

#### 【0042】

R<sup>2</sup> および R<sup>2</sup> で示される「置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」等としては、それぞれ、上記 R<sup>2</sup> の対応する基と同様なものが挙げられる。

Y のイミノ基の R<sup>4</sup> で示される置換基および Y' のイミノ基の置換基における「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい C<sub>1</sub>—6 アルキル」等としては、それぞれ、上記 R<sup>0</sup> の対応する基と同様なものが挙げられる。

W<sup>2</sup> の「置換されていてもよいアルキレン鎖」としては、上記 W<sup>1</sup> の対応する基と同様なものが挙げられる。

#### 【0043】

式 [I] で表される化合物としては、以下に示す化合物が好ましい。

8—[4—(2—ブトキシエトキシ)フェニル]—N—[4—[[N—メチル—N—(テトラヒドロピラン—4—イル)アミノ]メチル]フェニル]—3, 4—ジヒドロ—2H—1—ベンゾオキサシン—5—カルボキサミド;

8—[4—(2—ブトキシエトキシ)フェニル]—N—[4—[[N—メチル—N—(テトラヒドロピラン—4—イル)アミノ]メチル]フェニル]—1, 2, 3, 4—テトラヒドロ—1—ベンゾアゾシン—5—カルボキサミド;

8—[4—(2—ブトキシエトキシ)フェニル]—1—プロピル—N—[4—[[[1—プロピルイミダゾール—5—イル]メチル]スルファニル]フェニル]—1, 2, 3, 4—テトラヒドロ—1—ベンゾアゾシン—5—カルボキサミド;

8—[4—(2—ブトキシエトキシ)フェニル]—1—プロピル—N—[4—[[[1—プロピルイミダゾール—5—イル]メチル]スルフィニル]フェニル]—1, 2, 3, 4—テトラヒドロ—1—ベンゾアゾシン—5—カルボキサミド

;

8—[4—(2—ブトキシエトキシ)フェニル]—1—プロピル—N—[4—[[[1—プロピルイミダゾール—5—イル]メチル]スルフォニル]フェニル]—1, 2, 3, 4—テトラヒドロ—1—ベンゾアゾシン—5—カルボキサミド

;

8—[4—(2—ブトキシエトキシ)フェニル]—1—イソブチル—N—[4—[[[1—プロピルイミダゾール—5—イル]メチル]スルファニル]フェニル]—1, 2, 3, 4—テトラヒドロ—1—ベンゾアゾシン—5—カルボキサミド;

8—[4—(2—ブトキシエトキシ)フェニル]—1—イソブチル—N—[4—[[[1—プロピルイミダゾール—5—イル]メチル]スルフィニル]フェニル]—1, 2, 3,

4-テトラヒドロ-1-カルボキサミド；

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド；

(S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド メタン  
スルホン酸塩；

(S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド メタン  
スルホン酸塩；

(S)-1-イソブチル-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド；

(S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-[[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-N-[4-[[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド；

(S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[(4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミドなど。

#### 【0044】

上記式(1)で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

上記式(1)で表される化合物またはその塩は自体公知の方法、例えば、特開2003-335776号公報および特開平8-73476号公報に記載の方法またはそれに準じた方法によって製造できる。

#### 【0045】

本発明の医薬組成物は自体公知の方法で製造することができる。すなわち、医薬活性成分を除く、すべての成分を湯浴あるいはその他の方法で加温し、各成分を均一に混合する。その後、その均一混合液に医薬活性成分を添加し、さらに十分に混合することで当該医薬組成物とする。なお、当該医薬組成物は常法に従いカプセルに充填することができる。

本発明の分子量が異なる2以上の界面活性剤を含有する半固形または液状の医薬組成物は安定なマイクロエマルジョンを形成、もしくは維持する能力を有し、従って、本発明の製剤を経口投与すると、消化管内において薬効成分を含む微細な粒子が分散した安定なマイクロエマルジョンが形成され、またはマイクロエマルジョンが維持されるので、薬効成分、特に水難溶性薬効成分の消化管からの吸収性が大きく改善され、その生物学的利用率が高くなる。

【0046】

上記式(I)で表される化合物またはその塩は、優れたCCR拮抗作用、特にCCR5および／またはCCR2拮抗作用、とりわけ、強いCCR5拮抗作用を有するので、人におけるHIVの感染症、例えばAIDSの予防ならびに治療や、その他の種々の疾患の予防ならびに治療のために使用できる。また、上記式(I)で表される化合物またはその塩は、低毒性で安全に使用することができる。

例えば、上記式(I)で表される化合物またはその塩を含有する医薬組成物は、CCR5拮抗剤として、例えばAIDS予防治療剤およびAIDSの病態進行抑制剤として使用することができる。また、上記式(I)で表される化合物またはその塩を含有する医薬組成物は移植片対宿主病および／または拒絶反応の予防・治療剤慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤などとして、種々の疾患の予防・治療剤として用いることができる。

本発明の予防・治療剤の対象疾患としては、例えば、移植片拒絶反応（移植後の拒絶反応、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植片対宿主疾患、など）、骨髓膜炎等の関節炎骨疾患（慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様脊髄炎、骨粗しょう症、細胞などの異常増殖、骨折、再骨折、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊髄炎、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊、など）、自己免疫疾患（膠原病、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎、重症筋無力症、多発性硬化症、など）、アレルギー性疾患（アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシー、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、など）、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病、胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、膵炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患、消化性潰瘍、時局性回腸炎、など）、炎症性疾患（網膜炎、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、咽頭炎、膀胱炎、髄膜炎、炎症性眼疾患、など）、呼吸器疾患（かせ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓、肺サルコイドーシス、肺結核、間質性肺炎、珪肺、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、など）、感染性疾患（サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症、性感染症、カリニ肺炎、ヘリコバクターピロリ感染症、全身性真菌感染症、結核、侵襲性ブドウ球菌感染症、急性ウイルス脳炎、急性バクテリア髄膜炎、エイズ脳症、敗血症、セブシス、重症セブシス、敗血症性ショック、内毒素性ショック、トキシンショック症候群、など）、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移（膀胱ガン、乳ガン、子宮けいガン、卵巣ガン、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、大腸ガン、直腸ガン、結腸ガン、多発性骨髄腫、悪性骨髄腫、前立腺ガン、肺ガン、胃ガン、ホジキン病、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、など）、非ホジキン性リンパ腫、非小細胞肺ガン、悪性黒色腫、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン舞踏病、糖尿病神経障害、クロイツフェルトーヤコブ病、など）、精神疾患（うつ病、てんかん、アルコール依存症など）、精神分裂病、静脈機能不全、中枢神経障害（脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常など）、中枢損傷（頭部外傷、脊髄損傷、むちうち症等）、血管性痴呆（多発梗塞性痴呆、ピンスワンガー病、など）、脳血管障害（無症候性脳血管障害、一過性



害、不安症状、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、不快精神状態、健忘症、三叉神経痛、耳鼻咽喉疾患（メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など）、偏頭痛、慢性疼痛、皮膚疾患（ケロイド、血管腫、乾癬など）、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、末梢動脈閉塞症、虚血後再灌流障害、レイノー病、バージャー病、心筋炎、心筋虚血、心筋梗塞、心筋梗塞後の心不全進行、心筋症、心肥大、急性心不全およびうっ血性を含む慢性心不全、狭心症、不整脈、頻脈、血圧日内変動異常、血液・血球成分の性状異常（血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度上昇、赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症など）、アテローム性を含む動脈硬化症（動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症など）、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、インターベンション（経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、血管作動性物質や血栓誘発物質（エンドセリン、トロンボキサンA<sub>2</sub>など）の産生および機能亢進、血管新生（粥状動脈硬化巣外膜の異常毛細血管網形成における異常な脈管形成を含む）、血栓症、脂肪沈着促進、眼疾患（緑内障、高眼圧症など）、高血圧症、高血圧性耳鳴り、透析低血圧、内皮細胞および臓器障害、内分泌疾患（アジソン病、クッシング症候群、褐色細胞種、原発性アルドステロン症など）、腎炎、腎疾患（腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害、糖尿病性腎症、など）、糖尿病性疾患（インスリン依存性糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性細小血管症、糖尿病性神経障害など）、耐糖能異常、肝臓疾患（慢性を含む肝炎、肝硬変など）、間質性肝疾患、慢性膵炎、門脈圧亢進症、肥満、男性不妊症、婦人科疾患（更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、など）、浮腫、慢性疲労症候群、前立腺肥大症、ベーチェット病、ホジキン病、ラクネ梗塞、意識障害、乾癬、環境・職業性因子による疾患（放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など）、間歇性跛行、などが挙げられる。

#### 【0047】

本発明の上記式（I）で表される化合物またはその塩を含有する医薬組成物の投与量は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、投与方法、剤型などのより、適宜選択することができる。

ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、患者のその時に治療を行なっている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。

上記医薬組成物をAIDS予防治療剤およびAIDSの病態進行抑制剤として用いる場合の投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合、成人（体重50kg）1人当たり活性成分【式（I）で表される化合物】として、約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10～300mgであり、とりわけ好ましくは約15～150mgであり、1日当たり1回または2から3回にわけて投与される。

上記式（I）で表される化合物またはその塩を含有する医薬組成物を心臓、腎臓、肝臓、骨髄などの臓器を移植する場合の移植片対宿主病および／または拒絶反応の予防・治療剤として用いる場合は、移植の3日前から投与され、移植後においても連続的に投与される。本発明の医薬組成物の1日あたりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人（体重50kg）1人当たり活性成分【式（I）で表される化合物】として、約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10～300mgであり、とりわけ好ましくは約15～150mgであり、1日当たり1回または2から3回にわけて投与される。また、この場合、他の臓器移植時における移植片対宿主病および／または拒絶反応の抑制剤と組み合わせて用いてもよ



Best Available Copy  
酸モフェチル、ミゾリピンなどが挙げられる。これらの薬剤を組み合わせる場合に、1つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

上記式(1)で表される化合物またはその塩を臓器移植時における移植片対宿主病および／または拒絶反応の抑制剤以外の対象疾患に用いる場合の1日当たりの投与量は、対象疾患の種類、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人(体重50kg)1人当たり活性成分[式(1)で表される化合物]として約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10～300mgであり、とりわけ好ましくは約15～150mgであり、1日当たり1を1回または2から3回にわけて投与する。また、他の薬剤とを組み合わせる場合、他の薬剤の投与量は、例えば通常の投与量の約1/200ないし1/2以上、約2ないし3倍以下の範囲で適宜選択される。さらに、2種またはそれ以上の薬剤を組み合わせる場合に、ある1つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

#### 【0048】

また、上記式(1)で表される化合物またはその塩は、輸血用血液や血液製剤に含有もしくは組み合わせることもできる。輸血用血液または血液製剤は通常複数の人から取り出した血液を混合して製造されるが、その中には、HIVウイルスに感染している細胞と感染していない細胞が混在している場合があり、この場合、感染していない細胞に感染する恐れがある。本発明の式(1)で示される化合物を配合しておけばこれらのウイルスの感染および増殖を防止または抑制することができる。特に血液製剤を保存する際に式(1)で示される化合物を配合しておくことはウイルスの感染および増殖を防止または抑制するために有効である。また、HIVウイルスが混入している輸血用血液または血液製剤を投与した場合、その中に式(1)で示される化合物を配合しておくことにより、輸血用血液または血液製剤の投与を受けた人の体内でHIVが感染および増殖することを防止できる。例えば、輸血時および血液製剤使用時におけるHIV感染症の予防として成人(体重約60kg)に経口投与する場合、通常1回量としてCCR拮抗薬として約0.02ないし50mg/kg、好ましくは0.05ないし30mg/kg、さらに好ましくは0.1ないし10mg/kg程度であり、これらの服用量を1日約1ないし約3回程度投与のが望ましい。当然ながら、これらの用量範囲は1日投与量を分割するために必要な単位ベースで調節できるが、上記のように用量は疾患の性質および程度、患者の年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。この場合の投与方法も適宜選択することができ、輸血前または血液製剤使用前に輸血する血液または血液製剤に上記本発明のHIV感染症予防剤を直接加えてもよい。その際には直前ないし24時間前、好ましくは直前ないし12時間前、さらに好ましくは直前ないし6時間前に混合するのが望ましい。

輸血時または血液製剤使用時に輸血する血液または血液製剤とは別に本発明のHIV感染症予防剤を投与する場合には輸血または血液製剤使用1時間前ないし同時に投与するのが望ましく、さらに好ましくは1日1ないし3回4週間投与を続けるのが望ましい。

#### 【0049】

さらに、式(1)で表される化合物またはその塩は、逆転写酵素阻害剤および／またはプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせる場合、逆転写酵素阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤の投与量は、例えば、通常の投与量の約1/200ないし1/2以上、約2ないし3倍以下の範囲で適宜選択される。

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の投与量は例えば以下に示すとおりである。

ジドブジン: 100mg

Best Available Copy  
スタブジン：30～40mg

サキナビル：600mg

リトナビル：600mg

インジナビル：800mg

ネルフィナビル：750mg

また、式（I）で表される化合物またはその塩と逆転写酵素阻害剤および／またはロテアーゼ阻害剤とを組み合わせる場合の具体的な実施態様を以下に示す。

（a）成人（体重50Kg）1人当たり、式（I）で表される化合物またはその塩約10～300mgを、ジドブジン約50～200mgと併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また12時間以内の時間差をおいて投与してもよい。

（b）成人（体重50Kg）1人当たり、式（I）で表される化合物またはその塩約10～300mgを、サキナビル約300～1200mgと併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また12時間以内の時間差をおいて投与してもよい。

以下、実施例、対照例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【実施例1】

##### 【0050】

(S)－(－)－8－[4－(2－ブトキシエトキシ)フェニル]－1－イソブチル－N－[4－[[（1－プロピル－1H－イミダゾール－5－イル）メチル]スルフィニル]フェニル]－1,2,3,4－テトラヒドロ－1－ベンズアゾシン－5－カルボキサミド（化合物A）1gを、ポリオキシエチレン（40）－硬化ひまし油 3.4gとポリエチレングリコール（8）－カプリル酸／カプリン酸グリセリド 3.4gおよび中鎖脂肪酸トリグリセリド 1.7gに、60℃に加温しながら分散した。さらに、この分散液に精製水 0.5gを加え、加温することで澄明な組成液を得た。理論組成比は表1の通りである。

【表1】

組成比	(－)
化合物A	1.0
ポリオキシエチレン（40）－硬化ひまし油	3.4
ポリエチレングリコール（8）－カプリル酸／カプリン酸グリセリド	3.4
中鎖脂肪酸トリグリセリド	1.7
精製水	0.5

#### 【実施例2】

##### 【0051】

化合物A 1gを、ポリオキシエチレン（60）－硬化ひまし油 3.4gとポリエチレングリコール（8）－カプリル酸／カプリン酸グリセリド 3.4gおよび中鎖脂肪酸トリグリセリド 1.7gに、60℃に加温しながら分散した。さらに、この分散液に精製水 0.5gを加え、加温することで澄明な組成液を得た。理論組成比は表2の通りである。

組 成 比	( - )
化 合 物 A	1 . 0
ポリオキシエチレン ( 6 0 ) - 硬化ひまし油	3 . 4
ポリエチレングリコール ( 8 ) - カプリル酸 / カプ	3 . 4
リン酸グリセリド	
中鎖脂肪酸トリグリセリド	1 . 7
精製水	0 . 5

### 【実施例 3】

#### 【 0 0 5 2 】

化合物 A 2 g を、ポリオキシエチレン ( 4 0 ) - 硬化ひまし油 3 . 2 g とポリエチレングリコール ( 8 ) - カプリル酸 / カプリン酸グリセリド 3 . 3 g および中鎖脂肪酸トリグリセリド 1 . 0 g に、6 0℃ に加温しながら分散した。さらに、この分散液に精製水 1 . 0 g を加え、加温することで澄明な組成液を得た。理論組成比は表 3 の通りである。

【表 3】

組 成 比	( - )
化 合 物 A	2 . 0
ポリオキシエチレン ( 4 0 ) - 硬化ひまし油	3 . 2
ポリエチレングリコール ( 8 ) - カプリル酸 / カプ	3 . 3
リン酸グリセリド	
中鎖脂肪酸トリグリセリド	1 . 0
精製水	1 . 0

### 【実施例 4】

#### 【 0 0 5 3 】

化合物 A 5 0 0 g を、PEG-40 Hydrogenated Castor Oil 1 7 0 0 g と Caprylocaproyl Macrogol ( 8 ) Glycerides 1 7 0 0 g および中鎖脂肪酸トリグリセリド 8 5 0 g に、6 0℃ に加温しながら分散した。さらに、この分散液に精製水 2 5 0 g を加え、加温することで澄明な組成液を得た。得られた澄明な組成液 2 9 3 m g を 1 カプセルに封入したソフトゼラチンカプセル剤を約 4 6 0 0 粒製造した。カプセル当たりの理論組成は表 4 の通りである。

【表 4】

組 成	( m g )
化 合 物 A	3 0
PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	1 0 2
Caprylocaproyl Macrogol ( 8 ) Glycerides	1 0 2
中鎖脂肪酸トリグリセリド	5 1
精製水	1 5
小 計	3 0 0
空ソフトカプセル ( 透明 )	1 8 0
合 計	4 8 0

### 【実施例 5】

#### 【 0 0 5 4 】

化合物 A 4 5 0 g を、PEG-40 Hydrogenated Castor Oil 1 5 3 0 g と Caprylocaproyl Macrogol ( 8 ) Glycerides 1 5 3 0 g および中鎖脂肪酸トリグリセリド 7 6 5 g に、6 0℃ に加温しながら分散した。さらに、この分散液に精製水 2 2 5 g を加え、加温することで澄明な組成液を得た。得られた澄明な組成液 2 8 4 m g を 1 カプセルに封入したハードゼラチンカプセル剤を約 1 0 0 0 0 粒製造した。カプセル当たりの理論組成は表 5 の通りである。

組 成	( m g )
化合物 A	2 8 . 4
PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	9 6 . 5 6
Caprylocaproyl Macrogol (8) Glycerides	9 6 . 5 6
中鎖脂肪酸トリグリセリド	4 8 . 2 8
精製水	1 4 . 2
小 計	2 8 4
空ハードカプセル (透明)	6 0
合 計	3 4 4

### 【実施例 6】

#### 【0055】

化合物 A 1 g を、ポリオキシエチレン (40) - 硬化ひまし油 2.4 g とポリエチレングリコール (8) - カプリル酸 / カプリン酸グリセリド 4.8 g および中鎖脂肪酸トリグリセリド 1.8 g に、60℃に加温しながら分散した。理論組成比は表 6 の通りである。

#### 【表 6】

組 成 比	( - )
化合物 A	1 . 0
ポリオキシエチレン (40) - 硬化ひまし油	2 . 4
ポリエチレングリコール (8) - カプリル酸 / カプリン酸グリセリド	4 . 8
中鎖脂肪酸トリグリセリド	1 . 8

### 【実施例 7】

#### 【0056】

化合物 A 1 g を、ポリオキシエチレン (40) - 硬化ひまし油 3.4 g とポリエチレングリコール (8) - カプリル酸 / カプリン酸グリセリド 3.4 g および中鎖脂肪酸トリグリセリド 2.2 g に、60℃に加温しながら分散した。理論組成比は表 7 の通りである。

#### 【表 7】

組 成 比	( - )
化合物 A	1 . 0
ポリオキシエチレン (40) - 硬化ひまし油	3 . 4
ポリエチレングリコール (8) - カプリル酸 / カプリン酸グリセリド	3 . 4
中鎖脂肪酸トリグリセリド	2 . 2

### 【対照例 1】

#### 【0057】

化合物 A 1 g を、ポリエチレングリコール (8) - カプリル酸 / カプリン酸グリセリド 6.8 g および中鎖脂肪酸トリグリセリド 1.7 g に、60℃に加温しながら分散した。さらに、この分散液に精製水 0.5 g を加え、加温することで澄明な組成液を得た。理論組成比は表 8 の通りである。

#### 【表 8】

組 成 比	( - )
化合物 A	1 . 0
ポリエチレングリコール (8) - カプリル酸 / カプリン酸グリセリド	6 . 8
中鎖脂肪酸トリグリセリド	1 . 7
精製水	0 . 5



化合物 A 1 g を、ポ ~~Best Available Copy~~ (Tween 80) 2.4 g とポリエチレングリコール (8) - カプリル酸 / カプリン酸グリセリド 4.8 g および中鎖脂肪酸トリグリセリド 1.8 g に、60℃ に加温しながら分散した。理論組成比は表 9 の通りである。

【表 9】

組成比	( - )
化合物 A	1 . 0
ポリソルベート 80	2 . 4
ポリエチレングリコール (8) - カプリル酸 / カプリン酸グリセリド	4 . 8
中鎖脂肪酸トリグリセリド	1 . 8

【試験例 1】

【0059】

実施例 1 の組成物 0.3 g を 20℃ あるいは 40℃ の各種溶媒 (A: 精製水、B: 1 M NaCl 水溶液、C: 日本薬局方第 2 液 < pH 6.8 >) 20 mL に分散後、30 分の液状および下記の式により求めた濁度比を評価した。同様な評価を対照例 1 の組成物においても行った。図 1 および図 2 に示すように、実施例 1 の組成物では、分散する溶媒の種類によらず、また温度によらず、濁りを生じることなく、安定なマイクロエマルジョンを形成することが確認できた。一方、対照例 1 の組成物では濁りが見られ、エマルジョン滴のマクロ化を認めた。

濁度比 =  $\frac{X}{Y}$

Y: 実施例 1 の組成物を精製水 (25℃) に分散した時の波長 550nm における吸光度値  
X: 各検体の波長 550nm における吸光度値

【試験例 2】

【0060】

実施例 6 あるいは対象例 2 の組成物 約 0.3 g を空のソフトゼラチンカプセルに充填した。このカプセルを 37℃ に加温した精製水 (900 mL) を用いて日本薬局方で規定されている溶出試験 (パドル法、100 rpm) を行った。図 3 に示すように実施例 6 の組成物の方は、澄明な試験液となり、安定なマイクロエマルジョン形成が見られたが、対照例 2 の組成物の方は濁りを観察した。

【試験例 3】

【0061】

実施例 1 あるいは対照例 1 の組成物 約 0.284 g を空のハードゼラチンカプセルに充填した。このカプセルを絶食下のビーグル犬に投与した。経時的に、血漿を集め、その中の化合物 A の濃度を高速液体クロマトグラフ法にて定量した。

【図面の簡単な説明】

【0062】

- 【図 1】 実施例 1 および対照例 1 で得られた組成物の液状の比較を示す写真である。
- 【図 2】 実施例 1 および対照例 1 で得られた組成物における濁度比評価 (波長 550 nm における吸光度比) の結果を示す図である。
- 【図 3】 実施例 6 および対照例 2 で得られた組成物について、溶出試験後の液性状の比較を示す写真である。

【符号の説明】

Best Available Copy

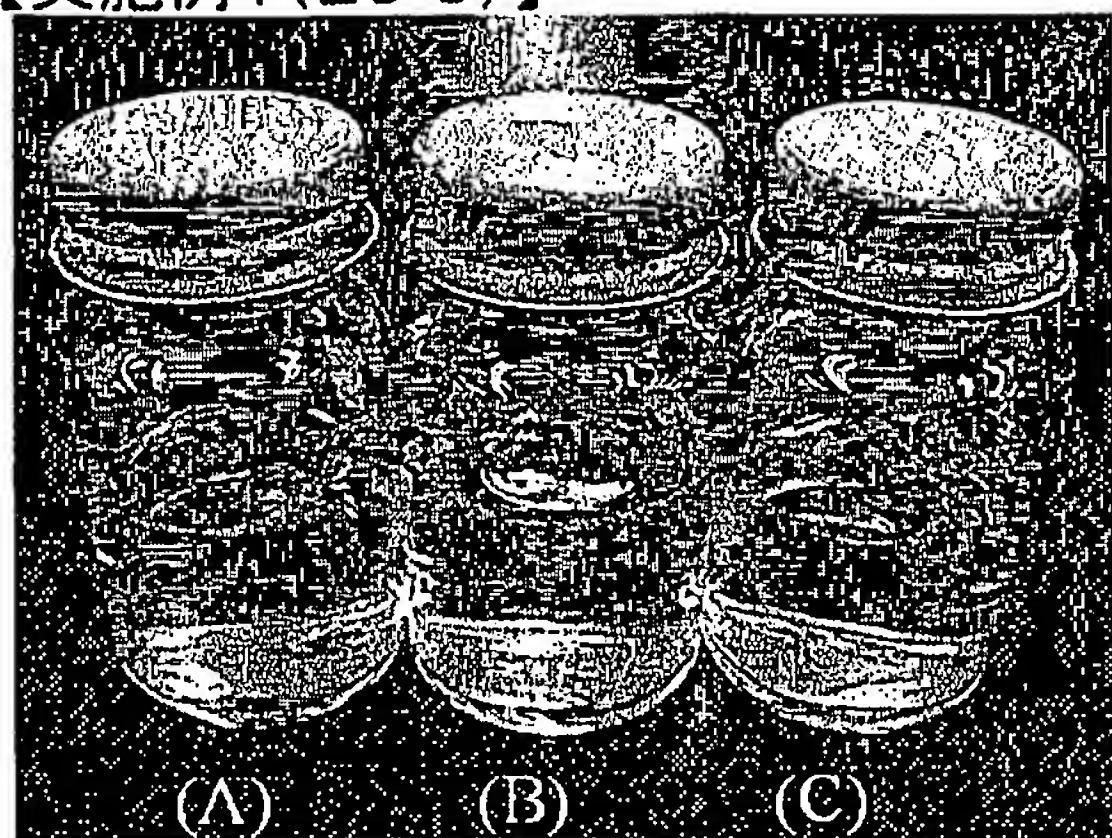
【 0 0 6 3 】

(A) 精製水

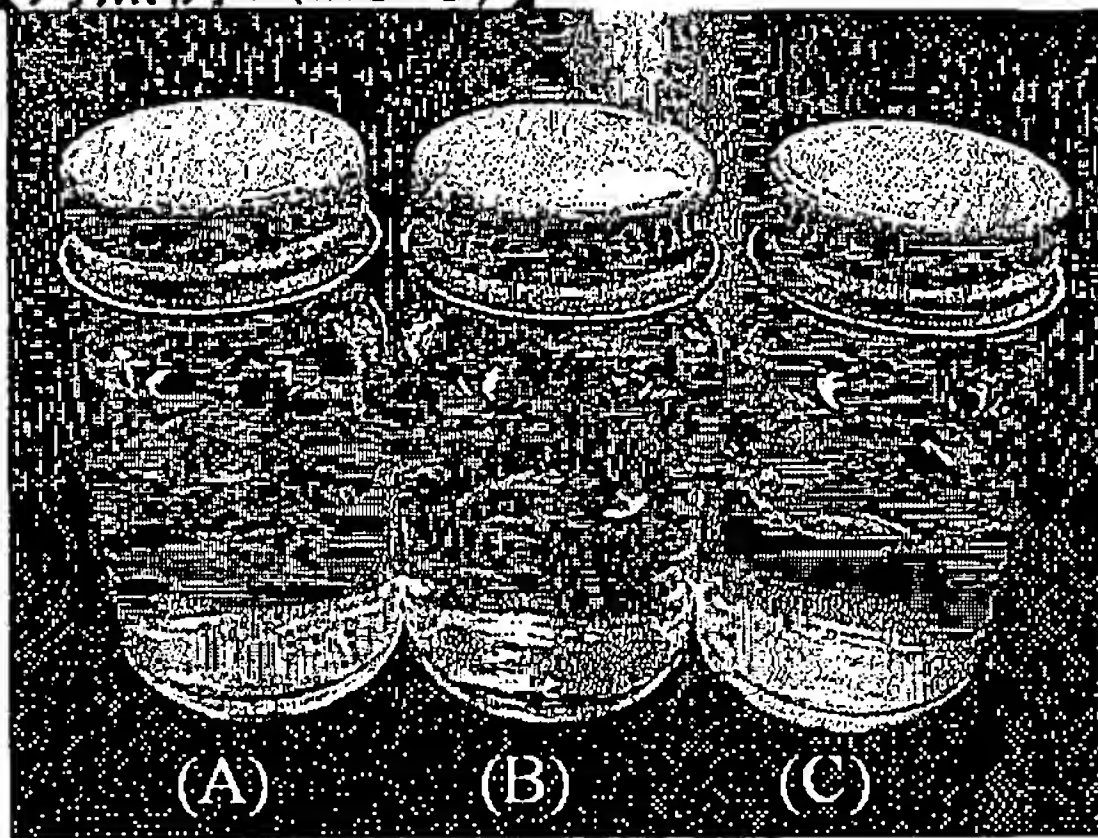
(B) 1 M NaCl水溶液

(C) 日本薬局方第2液< pH 6 . 8 >

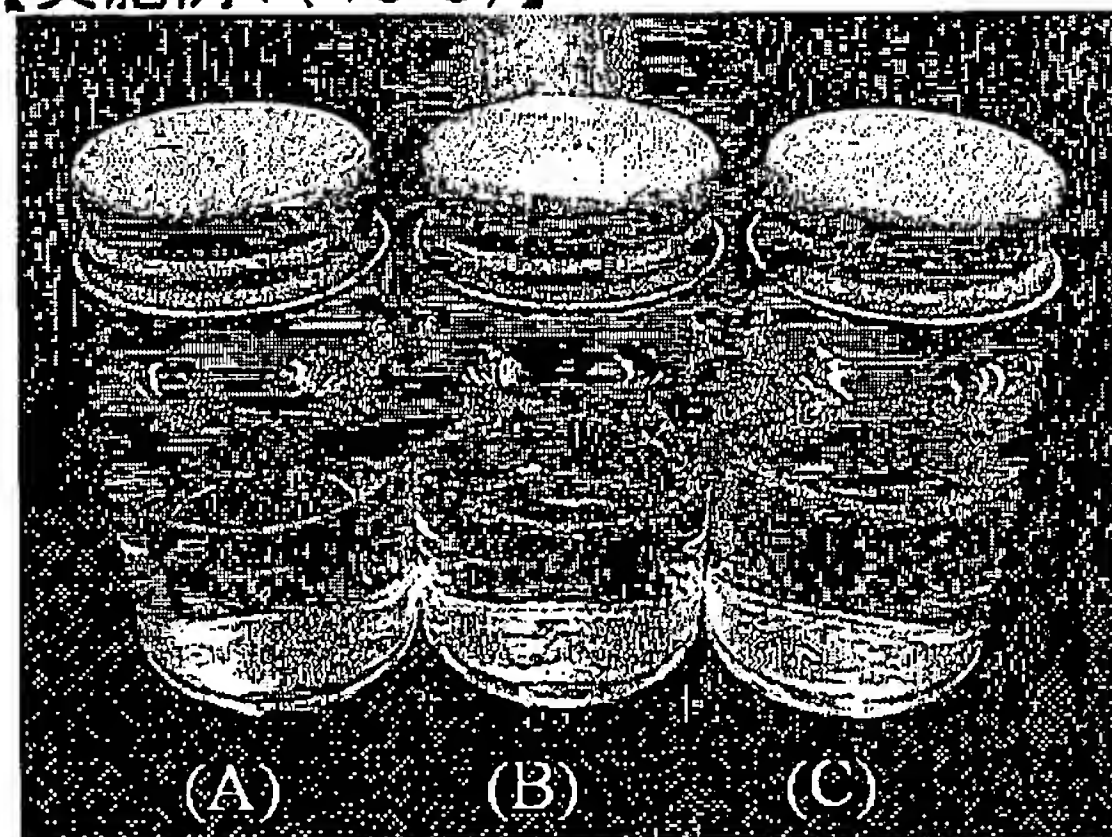
【実施例1 (20°C)】



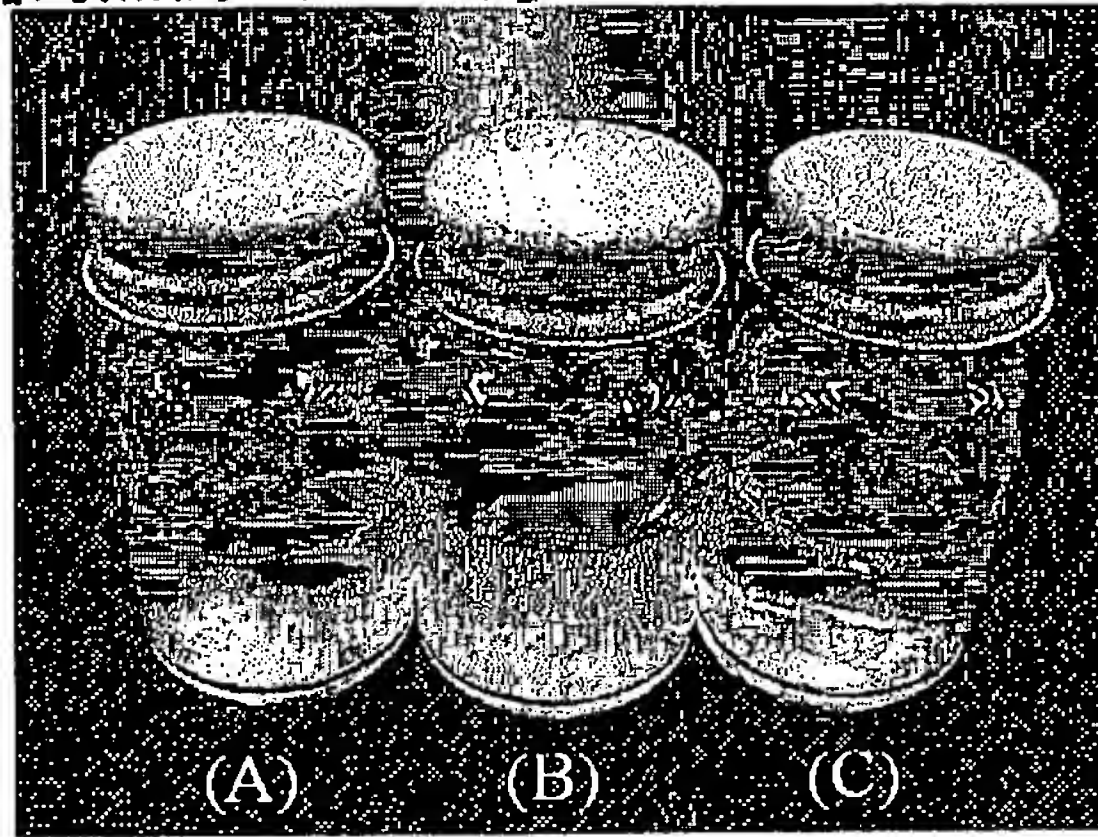
【対照例1 (20°C)】



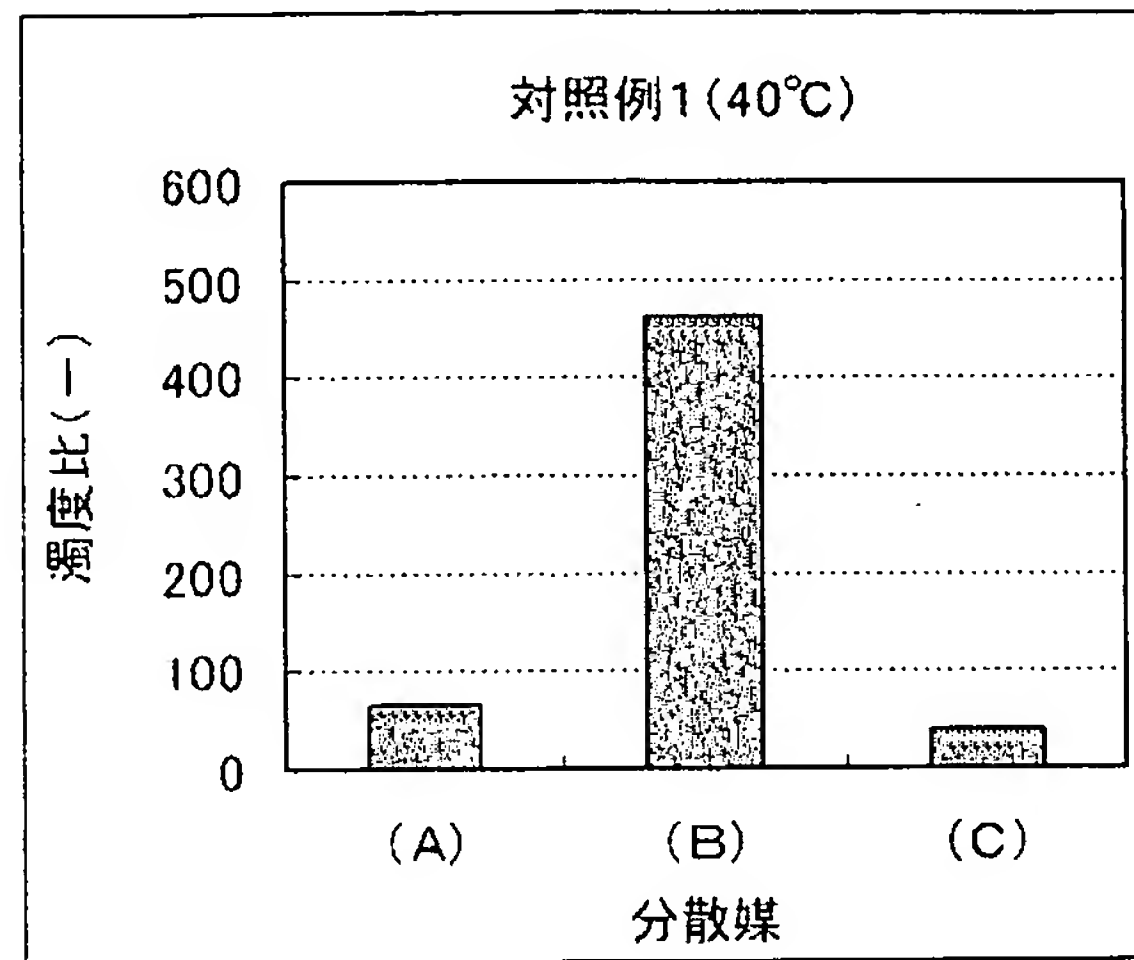
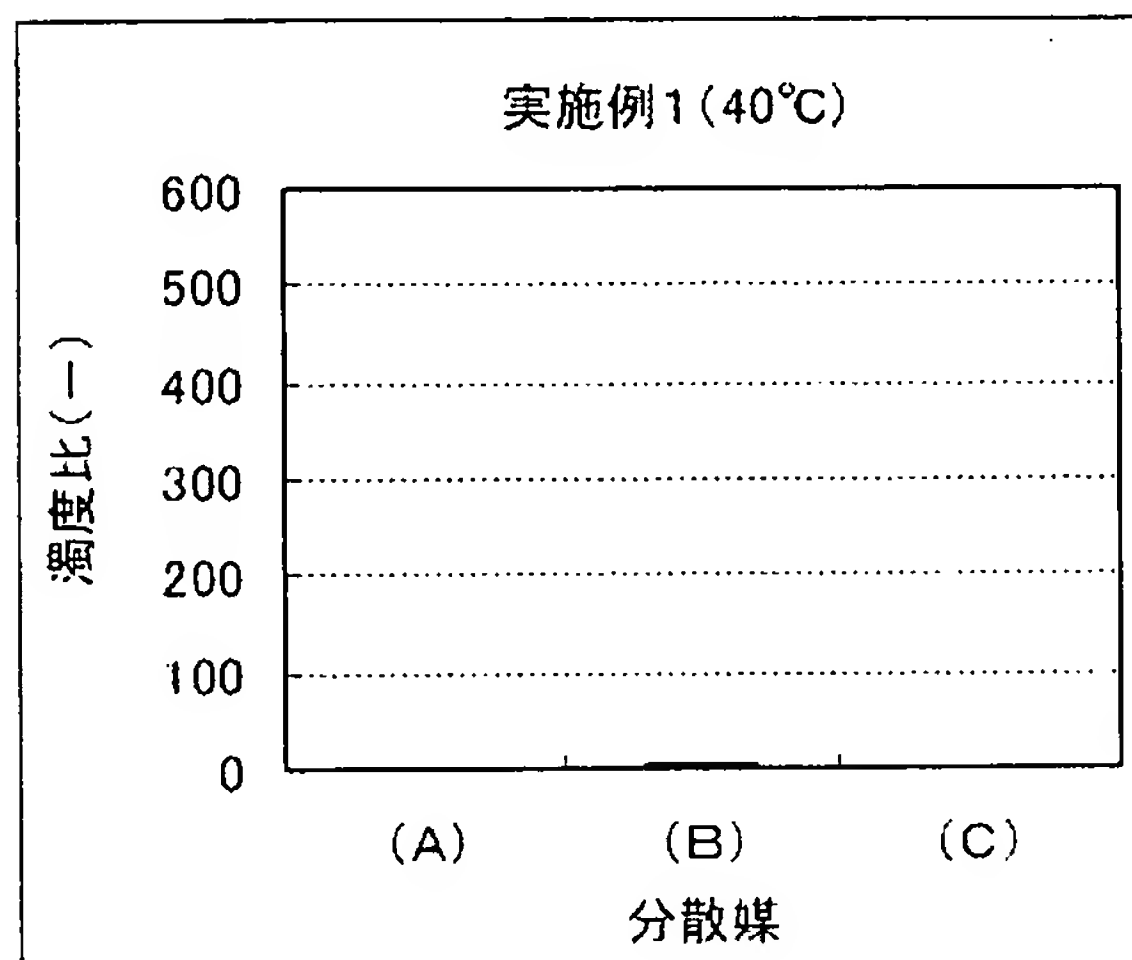
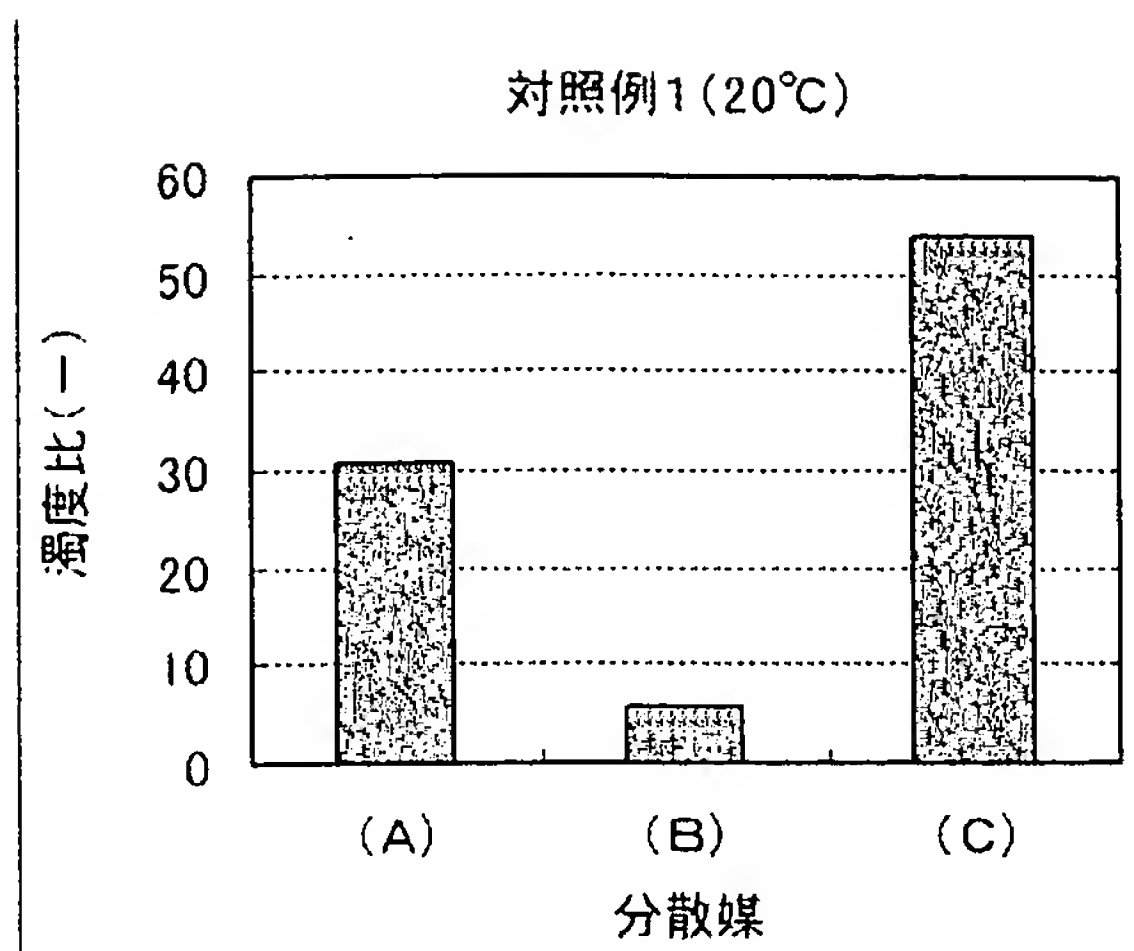
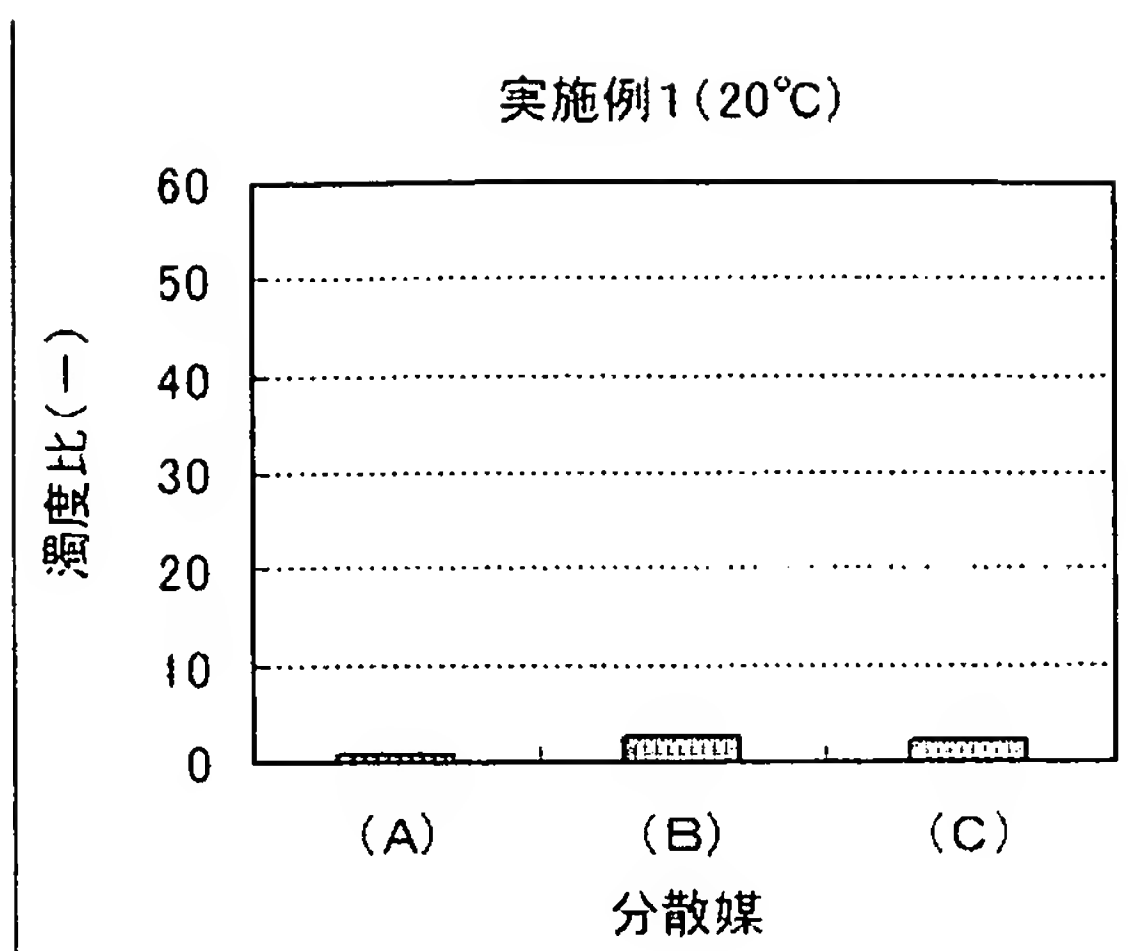
【実施例1 (40°C)】



【対照例1 (40°C)】

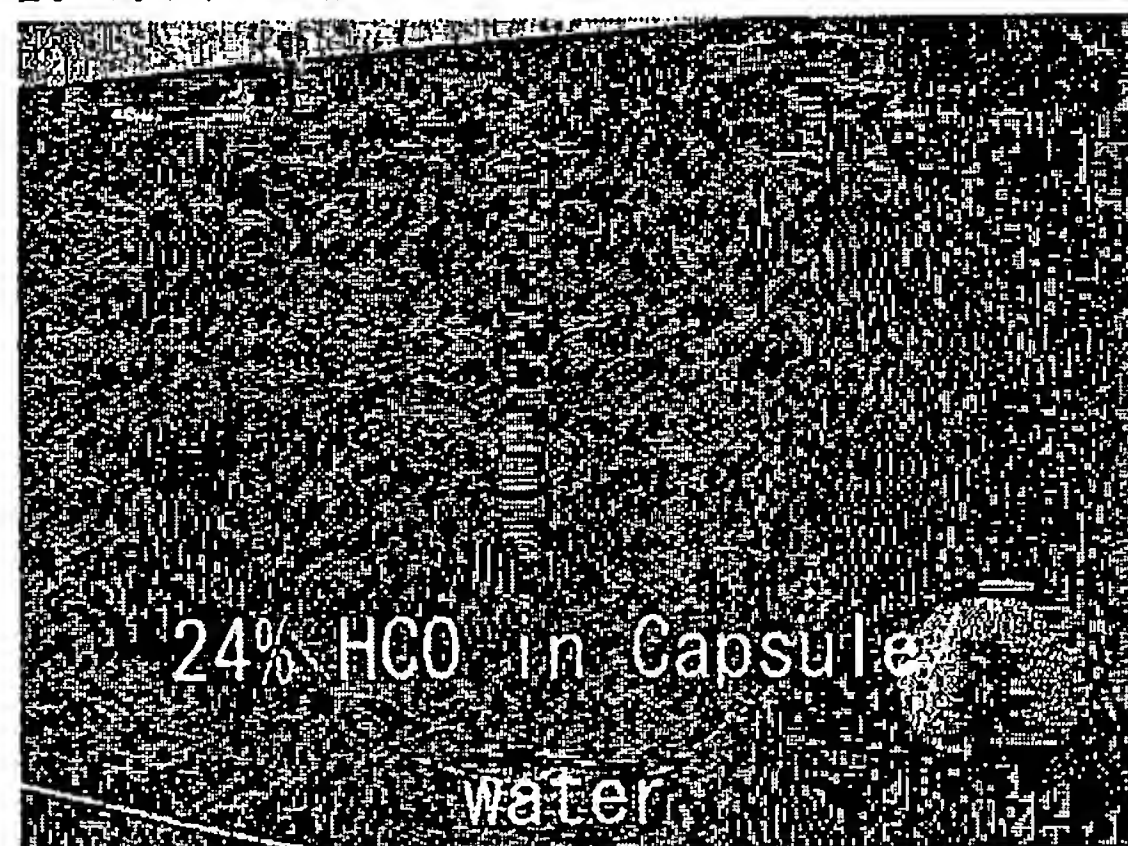




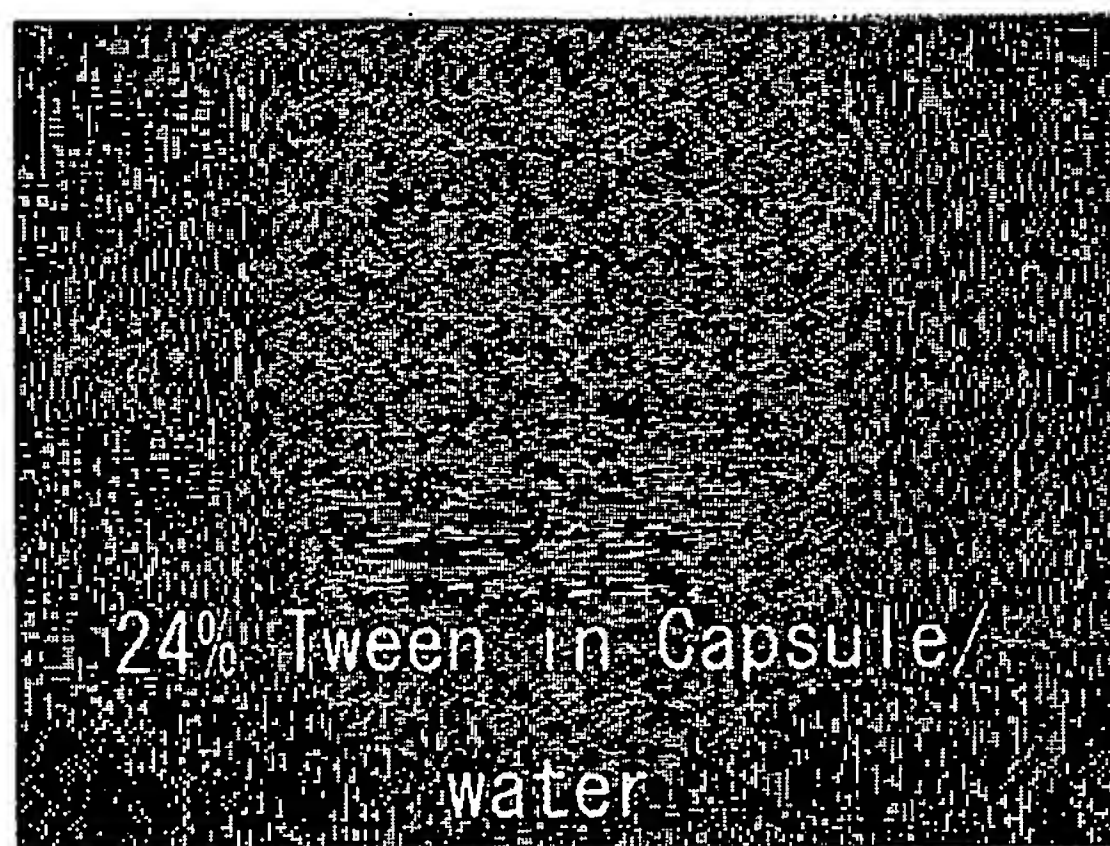


【図 3】

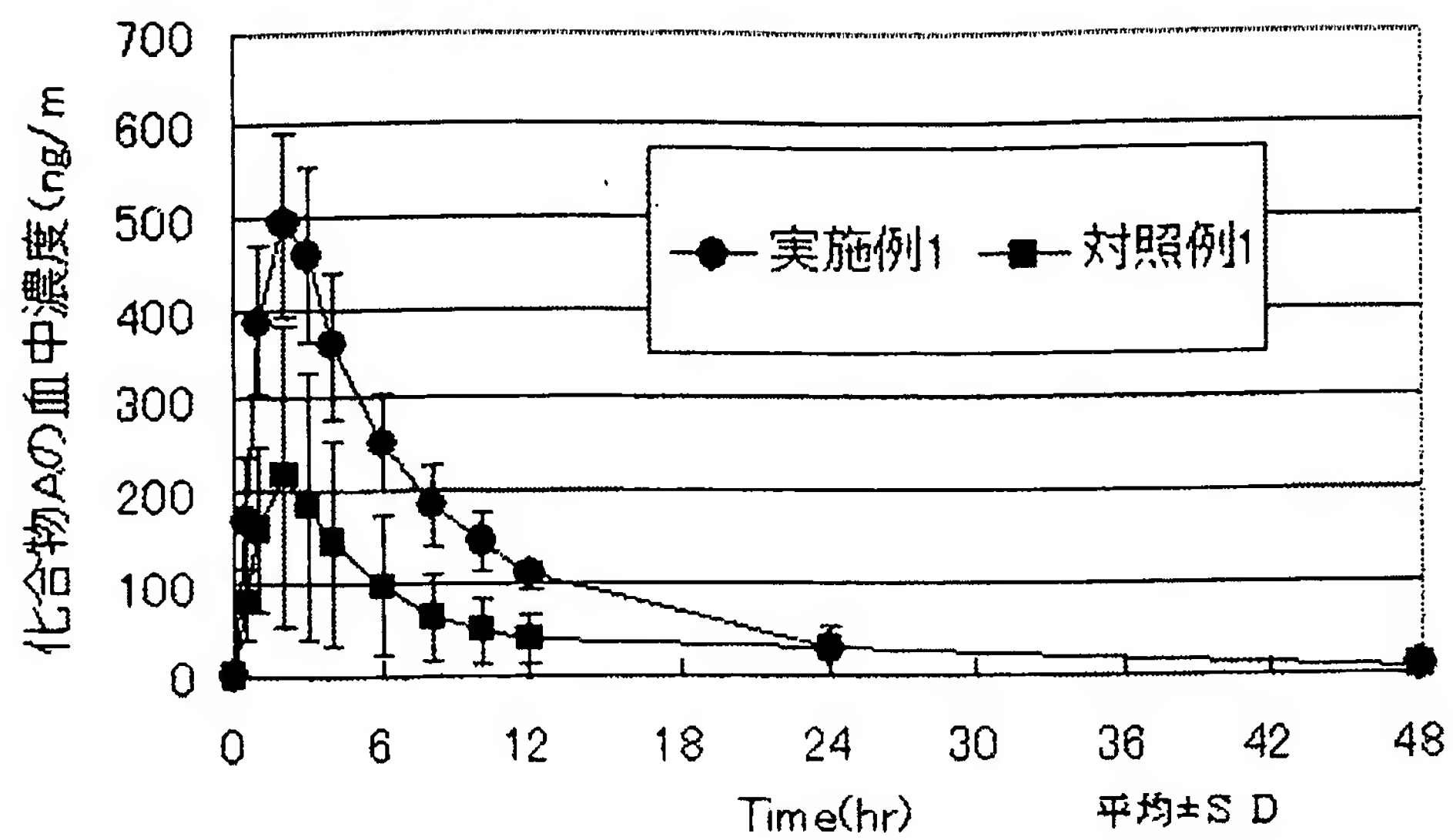
【実施例6】



【対照例2】







**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**